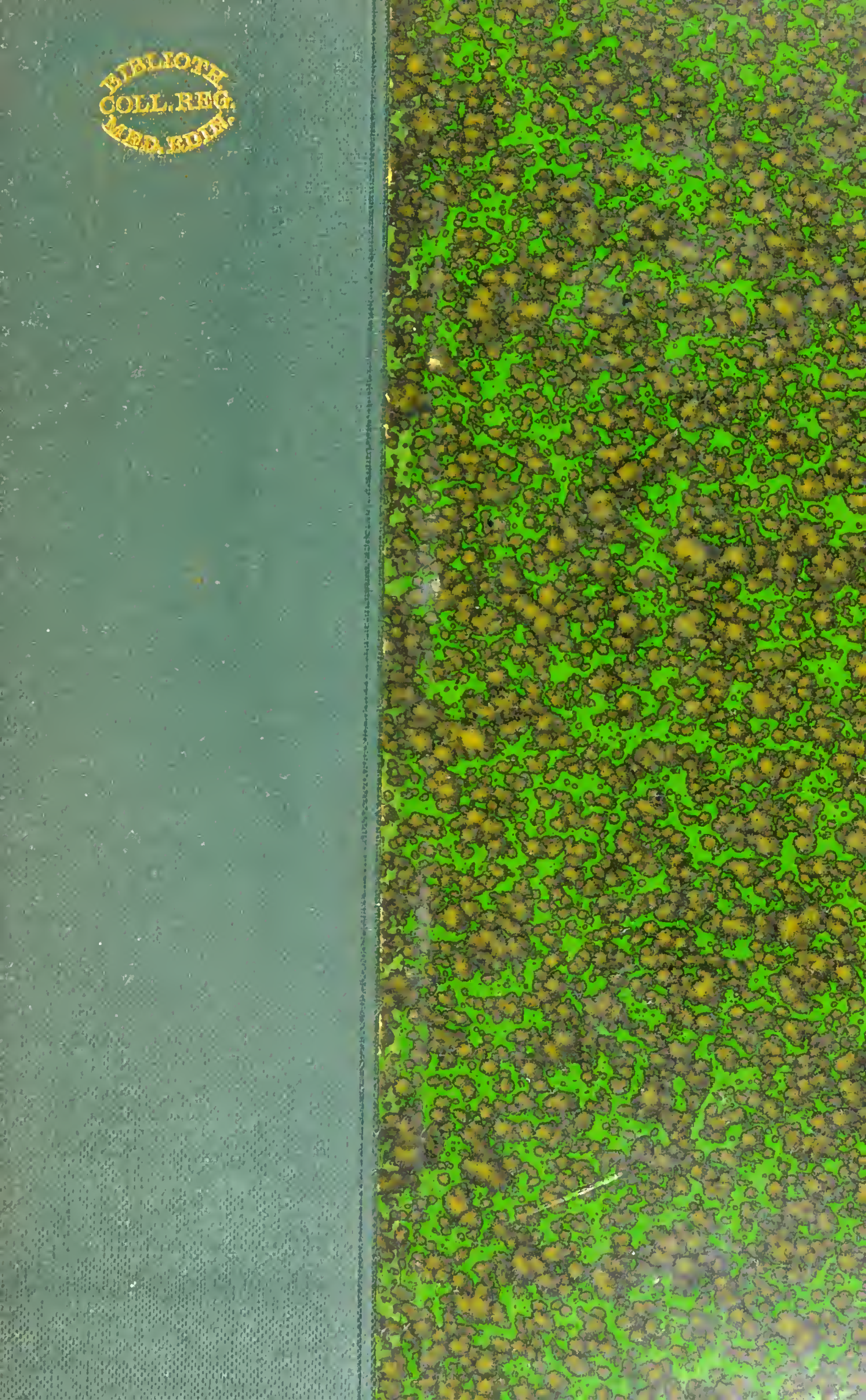

BIBLIOTH.
COLL. REG.
MED. EDIN.


LIBRARY OF THE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS EDINBURGH

STUDIEN UND FRAGEN

ZUR

ENTZÜNDUNGSLEHRE

VON

DR. HERM. SCHRIDDE

A. O. PROFESSOR AN DER UNIVERSITÄT FREIBURG I. BR.



JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1910

Weimar. — Druck von R. Wagner Sohn.

Zwei Dinge bringen vornehmlich die Wissenschaft vorwärts: neue Erkenntnisse und neue Fragen. Und stets ist es so, daß ein gelöstes Problem uns mehrere, oft viele andere, ungelöste enthüllt.

Ein Jeder, der sich mit der Lehre von der Entzündung ein wenig eingehender beschäftigt hat, weiß nun, daß hier das tatsächlich Erreichte nur bescheiden ist, und daß gerade auf diesem Gebiete nach vielen Richtungen hin offene Fragen vorhanden sind. Die Fragestellung leidet ferner darunter, daß sie meist zu wenig bestimmt und präzisiert ist. Das aber liegt daran, daß unsere Kenntnisse von den hier grundlegenden Tatsachen noch vielfach unsichere oder gar ganz unklare bis zum heutigen Tage gewesen sind. Darum ist es gut und nützlich, daß man sich einmal vor Augen hält, wie weit auf diesem Gebiete unser Wissen geht, und sich darüber Rechenschaft gibt, welche unserer Annahmen wirklich auf festem Grunde stehen.

Es wird da wie überall das Förderlichste sein, wenn man sich beschränkt und zuerst nur einzelne, bestimmte Teile des Ganzen einer Prüfung unterzieht. So werde ich mich denn hier hauptsächlich mit den histologischen Erscheinungen der Entzündung befassen und dieses auch nur soweit tun, als dabei das Auftreten von Blutzellen bei den infektiösen Prozessen eine Rolle spielt. Ich werde insbesondere das biologische Verhalten der einzelnen Zellen betrachten und Folgerungen darauf aufzubauen oder Fragen danach zu stellen suchen. Denn diese Feststellungen sind meiner Ansicht nach eine der hauptsächlichsten Grundlagen der Entzündungslehre und, sie zu erforschen, muß daher die erste Arbeit sein.

Wie in allen Teilen der pathologischen Anatomie, so ist auch hier für alle Forschung die unerläßliche Voraussetzung die, daß man das normale, physiologische Geschehen bis in alle Einzelheiten kennt oder doch zu erkennen bestrebt ist. Dann

erst ist es möglich, das Abweichen von der Norm zu sehen und zu beurteilen und so darüber nachzudenken, was für Vorgänge bei der krankhaften Erscheinung eine Rolle spielen, und vielleicht auch, welche Ursache ihnen zu Grunde liegt, und welchen Erfolg sie haben können.

Ich habe schon zu Anfang gesagt, daß unser Wissen auf dem Gebiete der Entzündungslehre noch recht gering und vielfach unklar und, wie ich zeigen werde, in manchen Dingen irrig und falsch ist. Ich will es ferner gleich betonen, daß auch meine seit Jahren unternommenen Studien mir fast mehr Probleme als Lösungen gebracht haben. Aber gerade deshalb halte ich es für nützlich, darüber zu sprechen. Denn wenn man sieht, wo es fehlt, so weiß man auch, was jetzt die Aufgabe ist.

Wenn wir uns nun die Frage vorlegen, was wir von dem Wirken und dem Schicksal der wandernden Blutzellen wissen, und welche Bedeutung die farblosen Blutkörperchen für die Entzündung haben, so wird es, um eine klare Antwort zu erhalten, das Zweckmäßigste sein, die einzelnen Zellen gesondert einer Besprechung zu unterwerfen und dann erst aus den einzelnen Befunden und Schlüssen die allgemeinen Folgerungen zu ziehen.

Die meisten Kenntnisse haben wir wohl über die **neutrophilen Leukozyten**, die vielfach allein mit dem Namen Eiterkörperchen belegt werden, obwohl wir in den letzten Jahren erfahren haben, daß ebenfalls andere Wanderzellen, so Lymphozyten und Plasmazellen oder auch eosinophil- und basophilgekörnte Leukozyten, dem Eiter beigemischt sein können.

Es herrscht darüber kein Zweifel, daß diese Zellen normalerweise aus dem Knochenmarke in die Blutbahn hineinwandern und unter besonderen Verhältnissen aus den Blutgefäßen wieder auswandern können. Sowohl im Blute, wie im Gewebe, in das die Leukozyten emigriert sind, ist ihre Lebensdauer eine begrenzte, und eine Vermehrung durch Teilung findet nicht mehr statt. Klemensiewicz[1]), der bei

[1]) R. Klemensiewicz, Die Entzündung. Eine monographische Skizze aus dem Gebiet der pathologischen Physiologie. Verlag von G. Fischer, Jena 1908.

diesen Zellen noch den Vorgang der amitotischen Teilung annimmt, dürfte heute mit einer solchen Ansicht wohl ganz allein dastehen.

Noch schneller aber fallen diese weißen Blutzellen dem Untergange anheim, wenn sie auf die Oberfläche der Schleimhäute gelangen, wie wir das so oft im Darmkanale oder in den Luftwegen beobachten können.

Es ist hier nun eines zu bemerken. Wir finden wohl stets in diesen Schleimhäuten bei jedem Menschen einzelne solcher Zellen im Epithele oder im Schleimhautbindegewebe und denken natürlich darüber nach, ob wir diesen Befund als normal oder schon als krankhaft ansehen sollen. Die Antwort hierauf ist nicht so ohne weiteres zu geben. Jedoch glaube ich, daß wir das Auftreten von Leukozyten im Gewebe nicht als einen normalen Vorgang bezeichnen dürfen. Wenn wir die Schleimhäute eines Neugeborenen oder von gesunden Kindern aus den ersten Lebenswochen betrachten, so werden wir niemals diese Zellen konstatieren können. Auch in dem Plattenepithele, das die Tonsillen mit ihren Gruben bedeckt, fehlen die neutrophilen Leukozyten vollkommen, während Lymphozyten zwischen den Epithelzellen stecken.

Und so bin ich der Meinung, daß Leukozyten im Gewebe niemals eine physiologische Erscheinung sind, auch wenn wir sie bei Erwachsenen in vielen Schleimhäuten stets finden. Denn wenn wir alle, auch die kleinsten Schädlichkeiten ausschalten könnten, so würden gleich wie beim Neugeborenen oder beim Kinde in den ersten Lebenswochen die betreffenden Gewebe stets frei von diesen Wanderzellen sein. Nun aber bringt das Leben ständig kleine Schädigungen mit sich, die niemals zu vermeiden sind, und die Auswanderung der Leukozyten aus den Gefäßen stellt die Reaktion dagegen dar. Darum müssen wir denn streng genommen, wenn auch cum grano salis, hier von einer entzündlichen Erscheinung sprechen.

Allerdings können wir diese Befunde bei dem Gesamtbilde der Entzündung wohl vernachlässigen, da sie stets da sind und deshalb für die Beurteilung fast bedeutungslos erscheinen. Allein das müssen wir uns unbedingt vor Augen halten, daß das Auftreten von Leukozyten im Gewebe, auch wenn es in bestimmten Organen stets ohne Ausnahme zu konstatieren sein sollte, niemals ein normaler Vorgang ist. Die neutro-

philen Leukozyten haben physiologischerweise allein im fließenden Blute ihre Aufgabe zu erfüllen.

Wenn wir nun sagen wollen, welche Vorgänge wir bei der Entzündung an den neutrophilen Leukozyten beobachten, und welche Rolle diese Zellen bei ihr spielen, so wissen wir, daß sie im eigentlichen Entzündungsgebiete sich ansammeln und aus den Gefäßen auswandern. Unsere Erfahrungen haben uns weiter gezeigt, daß es die Toxine der Bakterien sind, die sie hierher locken, daß hier die sogenannte Chemotaxis vorliegt.

Für diese theoretische Annahme haben wir auch im histologischen Bilde Erscheinungen, die wir ja an jedem Abszesse erkennen können. Aber es scheint mir, als ob bisher nicht die ganz präzise Frage gestellt sei, an welchen bestimmten Orten denn nun die Toxine vorhanden seien, auf welche zu die Leukozyten wandern. Ich hoffe an einigen Beispielen zeigen zu können, daß auch hierauf durch die histologische Untersuchung eine Antwort gegeben werden kann.

Klar und einfach liegen die Verhältnisse, wenn wir eitrige Schleimhautentzündungen in röhrenförmigen Organen betrachten. Ich will hier zur Besprechung die Streptokokkeneiterung im Eileiter heranziehen.

Wir können hier bei den ersten Vorgängen folgendes beobachten. In den Kapillaren der Tubenfalten sehen wir reichlich Leukozyten. Im Bindegewebe sind diese Zellen jedoch verhältnismäßig ganz bedeutend weniger vorhanden, während sie in großen Mengen im Epithele nachzuweisen sind. Am reichlichsten sind die Leukozyten jedoch im Tubenlumen, in dem sie den Eiter bilden.

Aus diesen Bildern ergibt sich der Schluß, daß die weißen Blutkörperchen aus den Gefäßen in das Tubenlumen hineinwandern. Bemerkenswert bei den durch diese Vorgänge entstehenden Bildern ist nun, daß die Leukozyten nur in geringer Anzahl im Bindegewebe erscheinen, während sie im Epithele wieder sehr zahlreich sind. Es zeigt sich also, daß die Wanderzellen sehr schnell durchs Bindegewebe hindurchgehen, und daß im Epithele ihnen die Passage erschwert ist. Daraus ist ferner zu schließen, daß bei dieser Eiterung im Bindegewebe keine oder nur sehr geringe Mengen Toxine liegen, denn sonst müßten die Leukozyten hier festgehalten werden.

Daß nun die Zellen in so reichlicher Menge im Epithele vor-

handen sind, erklärt sich daraus, daß der Durchgang hier bekanntlich stets schwierig ist, und die Durchwanderung deshalb nur sehr langsam erfolgen kann. Es sind hier also rein mechanische Verhältnisse, die die größere Ansammlung der Zellen bedingen.

So also kommen die farblosen Blutzellen in das Tubenlumen und treten hier in die Stelle der Eiterzellen ein. Hier sind nun die Streptokokken, und im Tubensekrete befinden sich ihre Toxine. Es ist also bei dieser Eiterung über den Ort, an dem die Hauptmasse der Toxine sich befindet, kein Zweifel möglich, und alle Befunde weisen darauf hin, daß nur allein auf diese Stellen zu die Wanderung der Blutzellen geschieht.

Ich denke, daß die Schilderung dieser eitrigen Prozesse genügt, um sich darüber klar zu werden, in welcher Weise stets die Chemotaxis statt hat, wenn die Eitererreger sich in Hohlräumen oder in deren Sekreten angesiedelt haben.

Anders verhält es sich jedoch, wenn wir den Fall einer Septikopyämie annehmen. Bei diesem Zustande befinden sich die Eitererreger im Blute und setzen sich da und dort in den Kapillaren fest. An diesen Stellen kommt es nun zu einer Ansammlung von Leukozyten und schließlich zur Abszeßbildung. Aber bei diesem Prozesse hat man sich bisher niemals klar gemacht, an welchen bestimmten Stellen hier zuerst die Toxine sich befinden. Und doch stellt dies, wie wir sehen werden, eine sehr wichtige Frage in der Entzündungslehre dar.

Ich bin vor Jahren durch Zufall auf die richtige Lösung hingewiesen worden und will die seinerzeitige Beobachtung, die alle wichtigen Erscheinungen im klarsten Lichte zeigt, als Beispiel etwas näher besprechen.

Es sind hier nämlich in den verschiedensten Organen neben typischen, kleinsten Abszessen auch ihre allerersten Anfangsstadien vorhanden. Die histologische Untersuchung zeigt hie und da in Kapillaren kleine Ketten von Streptokokken. In ihrer direkten Umgebung sind in den Gefäßen nur rote Blutkörperchen zu sehen. In weiterer Entfernung finden sich auch einzelne neutrophile Leukozyten im Blute.

Außerhalb der Kapillaren aber liegen in der Nachbarschaft der Stellen, an welchen sich die Mikroorganismen im Gefäße befinden, zahlreiche weiße Blutkörperchen, die in einer mehr oder minder geschlossenen Reihe hier der Kapillarwand aufliegen.

Wir sehen in diesen Beobachtungen also, daß in der direkten Umgebung der Kokken im Gefäße keine Leukozyten angehäuft sind. Das beweist einmal, daß die Eitererreger als solche es nicht sind, welche die Blutzellen anlocken. Ferner aber zeigt dieser Befund, daß ihre Toxine ebenfalls nicht in ihrer Nachbarschaft im Blute vorhanden sind oder jedenfalls doch nicht in irgendwie nennenswerten Mengen sich hier befinden. Wir müssen vielmehr annehmen, daß die giftigen Produkte der Bakterien außerhalb der Gefäße, also im perivaskulären Gewebe gelagert sind.

Diese Erkenntnis bringt uns aber weiter ein Verständnis für alle die Erscheinungen, die nun im ferneren zur Ausbildung eines Abszesses führen. Aus dem Befunde der Leukozyten im perivaskulären Gewebe haben wir auf die Anwesenheit der Toxine geschlossen. Das stimmt auch vollkommen mit der bekannten Ansicht überein, daß die Bakterienprodukte besondere Beziehungen zu den Geweben aufweisen, ein Gift für sie sind und sie zerstören können. Ich will hier die Schilderung Ribberts von der weiteren Ausbildung eines Abszesses wörtlich wiedergeben, da sie das Wesentliche in kürzester Weise zeigt.

Ribbert[1]) schreibt: „Wenn auf dem Blutwege eine Verschleppung einer Staphylokokkenkolonie in das Myokard stattgefunden hat, wo sie in einem kleinen Gefäß stecken geblieben ist, so bewirkt sie bei weiterem Wachstum zunächst eine Nekrose der umgebenden Muskelfasern, zwischen welche dann die sich vermehrenden Kokken vordringen. Nach außen verliert sich der nekrotisierende Einfluß des Toxins, oder er reicht noch hin. um Hyperämie und lebhafte Emigration herbeizuführen. Die Leukozyten sammeln sich immer dichter um den nekrotischen Bezirk an, wandern aber zunächst, weil das Toxin sie lähmt oder tötet, noch nicht tief in ihn hinein, sondern nur zwischen die äußersten toten Fasern. So entsteht um den abgestorbenen Abschnitt eine dichte und breite Leukozytenhülle."

Wir erkennen also aus diesem Beispiele, in welcher Weise die Bakterienstoffe auf das Gewebe wirken, und sehen ferner, daß auch bei der weiteren Ausbreitung des Abszesses stets die Chemotaxis in der gleichen Art statt hat wie bei den aller-

[1]) H. Ribbert, Die Bedeutung der Entzündung. Verlag von F. Cohen, Bonn 1905.

ersten Anfängen der Entzündung. Aber über das sonstige Verhalten der Toxine den Leukozyten gegenüber, dessen Kenntnis für die ganze Frage der Entzündung in vielem wichtiger ist, erfahren wir hier nichts.

Jedoch auch darüber erhalten wir bei solchen Eiterungen Bescheid, die in einem Hohlraume sich befinden, und bei denen es nicht zu einer Nekrose des Organgewebes kommt. Vor allem können wir, wie wir sehen werden, aus den hier vorkommenden Bildern viel besser herauslesen, welche Rolle tatsächlich die Leukozyten gegenüber den Bakterien und ihren Giften spielen, und welchen Erfolg ihr Wirken hat. Ich nehme hier nochmals die Streptokokkeneiterung im Eileiter zum Beispiel.

In den Stadien der höchsten Entzündung trifft man hier folgendes Bild an. Die Kokken liegen im Lumen der Tube in dichten Massen und bilden gleichsam ein Nest aus mehr oder minder langen Ketten. Um sie herum befindet sich eine breite, scharf abgegrenzte Zone aus Zelldetritus. Es sind das abgestorbene, völlig nekrotische Leukozyten. An diesen Bezirk schließt sich nun nach außen hin der eigentliche Eiter, der aus wohl erhaltenen, weißen Blutkörperchen besteht.

Aus diesem Befunde sind folgende Schlüsse zu ziehen. Die Streptokokken locken zuerst die Leukozyten durch ihre Toxine an. Diese sind jedoch zuerst so reichlich und wohl auch so giftig, daß in der ersten Zeit die Leukozyten, die die volle Wirkung der Toxine erfahren, zu Grunde gehen, also in gleicher Weise nekrotisch werden wie das Organgewebe, das dem direkten Einflusse der Toxine ausgesetzt ist.

Man kann die Ursache für diesen Vorgang nun nach mehreren Richtungen hin suchen. Es kann die Annahme gemacht werden, daß die Toxine von den Leukozyten aufgenommen werden, daß aber ihre Giftigkeit und ihre Menge für das Vermögen der Zelle zu groß sind und so ihren Untergang herbeiführen. Man kann ferner den Schluß ziehen, daß die Leukozyten die Fähigkeit besitzen, gewisse Gegenstoffe abzugeben, die nur hier bei der hohen Giftigkeit der Bakterienprodukte unzulänglich sind. So wird durch Erschöpfung der Zelle und direkte Einwirkung der Toxine der Untergang der Eiterzellen herbeigeführt. Und schließlich kann man auch annehmen, daß diese beiden Funktionen, Bindung der Gifte und

Abgabe von Gegengiften, den Zellen gegeben seien, jetzt aber zur Beseitigung der Schädlichkeiten nicht ausreichen. Wir werden erfahren, daß die weiter zu schildernden histologischen Bilder für diese Ansicht sprechen.

Es zeigt sich nämlich, daß die nekrotische Zone um die Streptokokkenkolonie mehr und mehr abnimmt, bis sie zuletzt ganz schwindet, und die mit einem normalen Kerne und unverändertem Protoplasma ausgerüsteten Eiterzellen ganz an die Bakterienmassen herangerückt sind.

Man könnte nun sagen, daß die Leukozyten sich jetzt an die Toxine gewöhnt hätten, daß sie jetzt immun gegen sie seien. In gewisser Beziehung mag das auch stimmen, denn die Bakteriengifte sind natürlich auch im Blute vorhanden und kommen hier mit den Leukozyten, die später in das Entzündungsgebiet auswandern, in Berührung. Aber auf der anderen Seite müssen wir zugeben, daß die so erworbene Eigenschaft dieser Blutzellen niemals derart sein kann, daß auch die stärksten Toxine ihnen nichts anhaben könnten. Wir müssen außerdem unbedingt noch die Annahme machen, daß hier auch ausgeschiedene Produkte der Leukozyten in Betracht kommen, die die Toxine vernichten oder doch binden und abschwächen. Denn sonst würden wir in den hier geschilderten Stadien der Streptokokkeneiterung doch in der Nähe der Bakterien immerhin einige zu Grunde gegangene Zellen wahrnehmen. Das ist aber jetzt nicht mehr der Fall.

Aus diesen Überlegungen heraus ist es auch zu verstehen, daß nunmehr die so abgeschwächten Toxine ohne Schädigung der Protoplasmabestandteile in die Zellen aufgenommen und hier unschädlich gemacht werden können. Aber des weiteren ergibt sich auch, daß die Bakterien selbst durch die Zellfermente beeinflußt werden und zwar in der Weise, daß sie ihre volle Funktion, einmal reichlich Toxine zu produzieren und zweitens sich weiter stark zu vermehren, mehr und mehr verlieren. Für beides haben wir auch Anhaltspunkte in den histologischen Befunden.

Wir konstatieren in den späteren Stadien der Entzündung nämlich, daß die Bakterienkolonien bei weitem nicht mehr so groß und so dicht sind wie auf der Höhe der Eiterung. Und weiter sehen wir, daß jetzt die Streptokokken zu einem großen Teile von den Leukozyten aufgenommen worden sind. Es ist

dies auch ein Beweis für die Metschnikoff-Wrightsche Lehre, daß die Bakterien erst durch Zellstoffe aufnahmefähig gemacht sein müssen, ehe der Vorgang der Phagozytose eintreten kann.

Für diese Annahme spricht ganz insbesondere auch folgende Wahrnehmung. Wenn man die Stellen betrachtet, an denen sich intrazellulär gelegene Kokken befinden, so kann man konstatieren, daß ein anderer Teil der Bakterien noch nicht von den Leukozyten aufgenommen worden ist, sondern frei zwischen ihnen sich aufhält. Das aber kann nicht an den Eiterzellen liegen, denn diese sind hier überall von der gleichen Beschaffenheit. Es muß also das Verhalten der Streptokokken sein, das zur Aufnahme in die Zellen disponiert oder unfähig macht. Darum weist auch diese Beobachtung auf das bestimmteste darauf hin, daß die Bakterien zuerst durch Zellstoffe so geändert sein müssen, ehe die Phagozytose erfolgen kann.

In anderen Fällen kann natürlich die Virulenz der Bakterien, unter der wir ihre starke Vermehrungsfähigkeit und ihr Vermögen, besonders heftige Gifte zu produzieren, verstehen müssen, derart hochgradig sein, daß die genannten Erscheinungen entweder garnicht oder doch in zu geringem Maße auftreten. In solchen Beobachtungen, in denen also die Schutzmaßregeln des Körpers, wenn man so sagen will, unzulänglich sind, kann natürlich die Wirkung der Bakterien und das Verhalten der Leukozyten nicht in ausreichendem Maße studiert werden.

Nachdem wir so die hauptsächlichsten Erscheinungen der Beteiligung der neutrophilen Leukozyten an der Eiterung kennen gelernt haben, haben wir aber einen wichtigen Punkt bisher unberücksichtigt gelassen, der allerdings erst auf Grund der im vorstehenden dargelegten Kenntnisse besprochen werden kann. Er stellt einen der hauptsächlichsten histologischen Befunde bei den eitrigen Entzündungsstadien dar.

Sehr frühzeitig beobachten wir in den Kapillaren des eigentlichen Entzündungsgebietes die bekannte Randstellung der Leukozyten. Sie tritt als primärer Vorgang auf, wenn, wie bei der Tubeneiterung, die Infektion in einem Hohlraume statthat. In solchen Fällen jedoch, in denen die Bakterien in einem Blutgefäße sich ansiedeln, konstatieren wir als allererste Erscheinung die Auswanderung der Leukozyten in das perivasku-

läre Gewebe, in dem die abgeschiedenen Bakterientoxine liegen. Die Leukozyten werden natürlich auch hier zuerst an die Kapillarwand herantreten. Das ist selbstverständlich. Allein sie wandern in diesem Falle so eilig aus dem Gefäße aus, daß keine größere Ansammlung der Zellen innerhalb des Gefäßes erfolgt, und so das Bild von geschlossenen Leukozytenreihen, die der Innenseite der Kapillarwand anliegen. hier nicht in Erscheinung tritt. Erst wenn eine stärkere Toxinablagerung mit ihren Folgen im Gewebe eingesetzt hat, wird sich in den benachbarten Kapillaren eine Randstellung dieser Blutzellen bemerkbar machen.

Wir müssen uns nun darüber klar werden, durch welche Momente diese Randstellung der Leukozyten bedingt wird. Die Meinungen darüber gehen heutzutage auseinander. Nach Ribbert zum Beispiel „bringt die Verlangsamung des Blutstromes die Randstellung der Leukozyten als eine lediglich physikalische Erscheinung mit sich“. Andere wieder betrachten sie als Folge einer Schädigung der Gefäßwand. Eine dritte Gruppe von Forschern halten beide Momente, die Verlangsamung des Blutstromes und die Alteration der Gefäßwand, für ursächlich.

Eng mit dieser Randstellung ist auch die Emigration der weißen Blutzellen verknüpft, und auch hier herrschen verschiedene Meinungen darüber, ob das Hindurchgelangen dieser Elemente durch die Gefäßwand ein aktiver oder ein passiver Vorgang sei. Ich will hier nur die Meinung Lubarschs anführen, da sie meinen später wiederzugebenden Ansichten am meisten widerspricht. Lubarsch sagt: „Der Durchtritt der weißen Blutzellen durch die Gefäßwand ist in erster Linie ein passiver und jedenfalls nicht ein rein aktiver Vorgang“, und weiter: „Es handelt sich bei allen diesen Vorgängen um Auspressungserscheinungen, indem durch die Erhöhung des Blutdruckes und die stärkere Durchlässigkeit der Gefäßwand rein passiv Flüssigkeiten und Zellen nach physikalischen Gesetzen durch die durchlässige Wand hindurch filtriert werden“.

Ich glaube, daß die Ribbertsche Anschauung von der Randstellung der Leukozyten und die Auffassung Lubarschs von dem Durchtritt der Blutzellen durch die Gefäßwand an histologischen Bildern gewonnen worden sind, die die Entzündungserscheinungen auf ihrer Höhe und in ihrer Ausbildung, nicht

aber in ihren einfachsten Verhältnissen und in ihrem Beginne zeigen. Wir müssen daher suchen, ob wir nicht gänzlich unkomplizierte Vorgänge beobachten können, und ob nicht auch normale Erscheinungen uns zur Lösung der Frage helfen können.

An einer früheren Stelle habe ich schon erwähnt, daß wir in den Schleimhäuten des Erwachsenen stets einzelne Leukozyten aus den Gefäßen auf die Oberfläche des Epitheles auswandern sehen. Bei diesem Durchtritt durch die Gefäßwand ist nun aber niemals eine Hyperämie, also eine Erhöhung des Blutdruckes vorhanden. (Außerdem wird auch eine Hyperämie allein als solche niemals trotz der Verlangsamung des Blutstromes eine Randstellung der Leukozyten bedingen. Denn wenn das der Fall wäre, so müßten wir ja bei jeder Hyperämie diesen Befund erheben können. Das gelingt aber bekanntlich nicht.) Hier können also rein physikalische Gesetze nicht maßgebend sein. Es wäre auch ferner bei einer solchen Voraussetzung ganz unverständlich, wie dann die Leukozyten durch das Schleimhautbindegewebe und das Epithel hindurch auf die Oberfläche der Schleimhaut kommen sollten.

Ich erwähne als zweites Beispiel ferner die ersten zelligentzündlichen Vorgänge bei der Septikopyämie. Hier sehen wir in den ersten Stadien nirgends eine Reihen-Randstellung der Leukozyten. Hier treten nur einzelne Zellen an die Gefäßwand heran und wandern eilig durch sie hindurch. Diese Erscheinungen kann man doch unmöglich dadurch erklären, daß wegen ihres spezifisch leichteren Gewichtes einzelne farblose Blutzellen infolge der Verlangsamung des Blutstromes aus ihm ausgeschieden würden, während andere doch an diesen Orten der Entzündung mit dem Blute vorbeigeführt werden. An Auspressungserscheinungen ist auch hier wie bei dem vorigen Beispiele garnicht zu denken.

Aber ich kann auch noch einen normalen Vorgang, auf den ich später noch genauer zu sprechen komme, anführen, der dieser Hypothese gänzlich widerspricht. In der normalen Schleimhaut des Eileiters beobachtet man nämlich, daß stets und ständig einige Lymphozyten aus den Blutgefäßen durch das Bindegewebe und das Epithel der Falten in das Tubenlumen hineinwandern. Hier unter diesen ganz normalen Verhältnissen kann nun doch niemals von einer Erhöhung des

Blutdruckes die Rede sein. Hier sind es auch stets nur einzelne Zellen, und darum ist es auch ganz klar, daß diese einzelnen Lymphozyten nur durch sich selbst an die Kapillarwand herangehen, selbständig durch sie hindurchwandern und so ganz und gar aktiv in das Eileiterlumen gelangen.

Ich kann mich daher auf Grund der genannten normalen und der einfachsten pathologischen Vorgänge nicht der Meinung anschließen, daß die Randstellung der Leukozyten und ihr Durchtritt ein rein passiver Vorgang sei, daß also allein physikalische Bedingungen diese Erscheinung veranlassen.

Jedoch will ich durchaus nicht bestreiten, daß bei der entzündlichen Hyperämie die Erhöhung des Blutdruckes für diese Vorgänge eine nicht geringe Bedeutung hat. Ich bin der Ansicht, daß die Verlangsamung des Blutstromes die Randstellung der farblosen Blutzellen in hohem Maße erleichtert, aber nicht für sich allein veranlaßt, und weiter ist es meine Meinung, daß die Erhöhung des Blutdruckes die Auswanderung der Leukozyten aus den Kapillaren in weitgehendem Grade begünstigt und unterstützt. Denn da der Druck innerhalb des Gefäßes ein größerer ist als im umgebenden Gewebe, so ist es ganz klar, daß es für die Leukozyten bedeutend leichter ist, aus diesem Gebiete eines höheren Druckes in das eines niederen zu wandern.

Aus diesen Überlegungen heraus ist es auch ohne weiteres erklärlich, daß, wie Klemensiewicz schreibt, „die Auswanderung körperlicher Elemente nur in jenen Gefäßchen eine lebhafte ist, in denen auch eine ununterbrochene Strömung des Blutes herrscht. Tritt Stillstand des Blutstromes ein, oder ist gar das Gefäßchen mit körperlichen Elementen des Blutes völlig erfüllt (Anschoppung), so hört auch die Emigration auf. Diese Tatsache hat Cohnheim[1]) zu dem Ausspruche veranlaßt, daß „ohne Druck keine Auswanderung" bestehen könne. Tatsache ist, daß ohne Strömung keine Auswanderung stattfindet".

Diese Beobachtungen sind vollkommen richtig. Allein aus ihnen ist meiner Meinung nach nur ein einseitiger und daher falscher Schluß gezogen worden. Die Auswanderung der Leukozyten findet natürlich nur bei strömendem Blute

[1]) Cohnheim, Vorlesungen der allgemeinen Pathologie. 2. Aufl., Bd. I, S. 280.

statt. Das steht unzweifelhaft fest. Das liegt aber nicht allein an dem Drucke innerhalb des Gefäßes, sondern insbesondere auch daran, daß der äußere Druck im perivaskulären Gewebe geringer ist. Ist hier durch ausgetretenes Exsudat der gleiche Druck entstanden, so kommt es einmal zum Stillstand des Blutstromes, und andererseits ist es jetzt den Leukozyten nicht möglich, den äußeren starken Druck zu überwinden. So tritt denn selbstverständlich die Erscheinung ein, daß die Emigration aufhört. Wir dürfen also nicht wie Cohnheim schlechthin sagen: ohne Druck findet keine Auswanderung statt, sondern wir müssen den Satz so formulieren: Die Emigration kann nur so lange statthaben, als der äußere, auf den Blutkapillaren lastende Druck geringer ist als der Blutdruck innerhalb des Gefäßes. Die Veränderung des äußeren Druckes wird aber durch das flüssige und zellige Exsudat bedingt.

So sehen wir denn, daß bei der Entzündung die Verlangsamung des Blutstromes und die Erhöhung des Blutdruckes in den Kapillaren für die Auswanderung der neutrophilen Leukozyten und damit für die Eiterbildung begünstigende und wichtige Faktoren darstellen. Jedoch ist mit diesen Darlegungen noch nicht beantwortet, welche Momente es denn im besonderen sind, die zur Randstellung und dann zur Emigration der Blutzellen führen. Wir müssen hier wieder auf die Wirkung der Toxine zu sprechen kommen.

Daß die Toxine — wie das ja bisher auch stets angenommen worden ist — tatsächlich eine Anziehungskraft auf die Leukozyten besitzen, das haben wir im histologischen Bilde ja in aller Deutlichkeit bei den Streptokokkeneiterungen des Eileiters bemerkt. Und daß die Toxine außerhalb der Gefäße stets ihre hauptsächliche Wirksamkeit ausüben, das geht sowohl aus diesen Befunden hervor, wie aber aus den geschilderten Beobachtungen, bei denen es sich um Verschleppung der Bakterien durch den Blutstrom handelt.

Wie aber verhält sich das Endothel der Kapillaren bei diesen Dingen? Müssen wir annehmen, daß es bei den histologisch wahrnehmbaren, entzündlichen Erscheinungen in irgend einer Weise beteiligt ist? Eine wirklich eindeutige Antwort auf diese Frage zu geben, ist auf Grund der histologischen Befunde nicht möglich. Jedoch spricht manches für seine Beteiligung. Wenn wir uns an die Bilder bei der Septikopyämie

und die auf ihnen aufgebauten Schlüsse erinnern, so sind wir zu der Ansicht gekommen, daß die von den intrakapillär gelegenen Kokken abgeschiedenen Gifte im perivaskulären Gewebe abgelagert sind. Um einen einfachen Filtrationsvorgang kann es sich hier nun wohl nicht handeln. Denn dafür liegt nirgends im Körper ein Beispiel vor, daß ohne Mitwirkung von Zellen körperfremde und körperschädliche Substanzen allein durch die Tätigkeit der Blutflüssigkeit aus dem Säftestrom ausgeschieden werden. Auf der anderen Seite aber wissen wir heute, daß viele im Blute kreisende Substanzen, so Fett, Pigmente usw. von den Kapillarendothelien aufgenommen und in verschiedenen Organen, so z. B. in der Leber, an außerhalb der Blutbahn gelegene Zellen abgegeben werden. Ich bin daher der Meinung, daß bei dem hier in Betracht gezogenen Falle der Septikopyämie die Endothelien die Toxine zuerst aufnehmen und dann an das perivaskuläre Gewebe abgeben. Dafür würden auch zwei histologische Befunde sprechen, die ohne diese Annahme nicht verständlich sind.

Wir erblicken zuerst bei den entzündlichen Erscheinungen ein Anhaften einzelner Leukozyten an die Gefäßwand, aus dem schließlich, unterstützt durch die Verlangsamung des Blutstromes, die Randstellung dieser Zellen resultiert. Wenn wir nun annehmen, daß ein gewisses Quantum der Toxine in den Enthothelzellen aufgenommen ist, so ist diese Anziehung der Leukozyten ohne weiteres verständlich. Und wenn wir weiter überlegen, daß die Endothelien die Toxine nicht nur aufnehmen, sondern auch stets nach außen in das Gewebe wieder abgeben, so ist es ganz erklärlich, daß im perivaskulären Gewebe die Toxine mehr und mehr angehäuft und dadurch bedeutend reichlicher, oder sagen wir, konzentrierter werden als in den Kapillarzellen. So wird es dann weiter ohne jede Schwierigkeiten klar, daß die von den Endothelien angelockten Leukozyten nun noch mehr von dem im perivaskulären Gewebe abgelagerten Toxinen angezogen werden und deshalb durch die Gefäßwand hindurch in dieses Gebiet hineinwandern.

Und was wir hier bei der Septikopyämie vor uns haben, das geschieht in ganz der gleichen, aber noch deutlicheren Weise bei den eitrigen Entzündungen, bei denen die Infektion von vornherein extravaskulär statthat, so besonders bei den Schleimhautkatarrhen, von denen ich als bestes Beispiel wieder

die Eileitereiterungen erwähne. Hier liegen die Toxine im Lumen und gehen darauf durch das Epithel in das perivaskuläre Bindegewebe. Dann erst treffen sie auf die Kapillarendothelien. So haben wir denn auch hier die gleiche quantitative Verteilung der Toxine vor uns wie bei den septikopyämischen Prozessen, und dadurch wird der gleiche Vorgang bei den Leukozyten bedingt. Das histologische Bild wird also in seinen Grundzügen das gleiche sein.

Es ist nun zuerst von Cohnheim, später auch von anderen, die Ansicht ausgesprochen worden; daß eine „Alteration,“ eine Schädigung der Gefäßwand die Entzündungserscheinungen verursache. Klemensiewicz drückt sich hierüber sehr präzise aus, indem er sagt: „Das auslösende Moment für die Flüssigkeitsausscheidung und die Bildung des zelligen Exsudats bleibt bei der Entzündung stets die Veränderung der Membran, welche die Blutflüssigkeit vom Gewebe trennt, d. i. die Gefäßwand.“

Ich bin nun zu der Anschauung gekommen, daß eine Alteration der Gefäßwand nicht der Grund für die ersten entzündlichen Erscheinungen ist, sondern ihre Folge.

Bei der früher schon erwähnten Auswanderung einzelner Leukozyten in den Schleimhäuten kann doch sicher von keiner Schädigung der Kapillarwand eine Rede sein. Gänzlich ausgeschlossen ist sie ferner bei dem schon genannten Vorgang, daß physiologischerweise stets Lymphozyten aus den Blutkapillaren der Tubenfalten emigrieren. Mit der Auswanderung sehr weniger, einzelner Zellen beginnt aber auch die Entzündung. Und ich sehe gar keinen Grund ein, weshalb wir hier für die Emigration eine Alteration voraussetzen sollen, die bei den anderen, genannten Erscheinungen nicht nur nicht nötig, sondern auch sicher nicht vorhanden ist. Mit der Annahme einer Gefäßwandschädigung als auslösendes Moment für die Bildung des zelligen Exsudates würde auch die eigenartige Tatsache nicht übereinstimmen, daß bei bestimmten Entzündungen oder bei ihren verschiedenen Stadien nur ganz bestimmte Zellen aus den Gefäßen wandern, so einmal neutrophile Leukozyten, das andere Mal Lymphozyten und wieder in anderen Fällen nur eosinophil-gekörnte Zellen.

Meiner Ansicht nach kommt eine Schädigung der Gefäßwand infolge der Auswanderung der Zellen, die in immer

zunehmendem Maße geschieht, ferner durch die starke Hyperämie und auch durch die Einwirkung der Toxine zu Stande und besteht vor allem in einer Lockerung. Die Alteration ist also eine Folge der bei der Entzündung auftretenden Prozesse, niemals aber ihr auslösendes Moment. Sie stellt natürlich für die entzündlichen Erscheinungen einen sehr wichtigen unterstützenden Faktor dar, auf keinen Fall aber ist sie als ursächlich zu betrachten.

Und ebenso wenig wie die Schädigung der Wand ist die vasomotorische Parese oder Paralyse der Gefäße, wie Klemensiewicz meint, eine wesentliche Ursache der Entzündungserscheinungen. Auch sie ist nur ein sekundär unterstützendes Moment. Doch es würde über die Grenzen meines Themas hinausführen, wenn ich hier auf eine nähere Erörterung eingehen wollte. Ich glaube auch, daß meine vorstehenden Darlegungen zur Genüge gezeigt haben, daß die Cohnheimsche Alteration der Gefäßwand nicht das auslösende Moment für die Randstellung der Leukozyten, für ihre Durchwanderung, also für die Bildung des zelligen Exsudates ist.

Auf den vorangehenden Seiten habe ich ausschließlich nur das Verhalten der neutrophilen Leukozyten bei der Entzündung besprochen. Ich habe das einmal getan, weil diese Zellen bei allen entzündlichen Prozessen in erster Linie beteiligt sind, und dann auch deshalb, weil all die Schlüsse und Überlegungen, die wir aus ihrem biologischen Verhalten machen können, zum großen Teil auch bei den anderen wandernden Blutzellen Gültigkeit haben oder doch zum besseren Verständnis der noch zu besprechenden Erscheinungen dienen.

In den nächsten Zeilen will ich die Vorgänge betrachten, die wir an den **eosinophil-gekörnten Zellen** des Blutes bei der Entzündung beobachten können.

Auch von dieser Blutzellenart ist es bekannt, daß sie in einzelnen Exemplaren in vielen extramedullären Geweben, so besonders in Schleimhäuten, fast stets bei Erwachsenen zu beobachten ist. Das ist aber genau wie bei den neutrophilen

Leukozyten keine normale Erscheinung. Sondern wir müssen auch hier unbedingt annehmen, daß es bestimmte Schädlichkeiten sind, die die Anwesenheit dieser Zellen hervorrufen.

Den Befund von eosinophilen Zellen außerhalb der blutbereitenden Organe kann man schon im Fetus konstatieren. In ganz besonders reichem Maße sind sie im Bindegewebe des Thymus verbreitet. Hier ist es mir allerdings bisher nicht möglich gewesen zu entscheiden, ob die Zellen an Ort und Stelle entstanden oder aber zugewandert sind. Denn einmal ist es ja bekannt, daß beim Fetus außer dem eigentlichen myeloischen Gewebe noch an vielen Stellen des Körpers Blutbildung im Bindegewebe vorhanden ist. Andererseits könnte man auch annehmen, daß die Sekrete des Thymus eine bestimmte Anziehungskraft auf die eosinophilen Zellen besäßen. Dafür würde auch sprechen, daß nur allein hier im fetalen Körper eine so enorme Anhäufung dieser Elemente zu konstatieren ist.

Wir wissen nun, daß die eosinophilen Zellen bei verschiedenen Krankheiten — ich erinnere nur an das Asthma bronchiale oder an den Darmkatarrh der Säuglinge — auf die Oberfläche der Schleimhäute wandern, und daß diese Zellen sich auch bei einigen Eiterungen im Eiter finden. So sind beispielsweise im gonorrhoischen Eiter des Eileiters stets einige eosinophile Leukozyten vorhanden. Die Zellen verhalten sich also hier ähnlich wie die neutrophilen Leukozyten, indem sie auf die Bakterientoxine oder sonstige körperschädliche Substanzen zuwandern und auch wohl zu ihrer Vernichtung beitragen. Allerdings können für die eigentliche Tätigkeit der eosinophil-gekörnten Leukozyten keine derartigen histologischen Befunde erhoben werden, daß man daraus bestimmte Schlüsse ziehen könnte. Das liegt vor allem daran, daß einmal diese Zellen an sich nicht so zahlreich vorhanden sind, und andererseits die festzustellenden Vorgänge sich so langsam abspielen, daß eine klare Einsicht in das Wesen des vor sich gehenden Prozesses nicht gelingt.

Aber häufiger als im Eiter beobachten wir die eosinophilen Zellen im Bindegewebe. Sie liegen hier teils einzeln, meist jedoch in mehr oder minder ausgedehnten Herden und können manchmal in ganz erstaunlichen Massen vorkommen.

So sehen wir die eosinophil-gekörnten Zellen, um nur

einige Beispiele anzuführen, außer in der Bronchialschleimhaut in größter Menge oft im Wurmfortsatze oder im Darme oder in der Wand des Eileiters im Verlaufe seiner gonorrhoischen Erkrankung oder auch in seltenen Fällen im interstitiellen Gewebe der Niere. Es ließen sich noch zahlreiche weitere Befunde anführen, allein für die Beantwortung der hier zu stellenden Fragen würde es überflüssig und zwecklos sein.

Wenn wir so also das oft sehr reichliche Vorkommen dieser Zellen im Gewebe konstatieren können, so stellt sich natürlich die Überlegung ein, woher diese Elemente stammen und weiter, weshalb sie gerade dort und gerade bei bestimmten Zuständen vorhanden sind.

Heutzutage herrscht fast allgemein die Ansicht, daß die Anhäufungen von eosinophil-gekörnten Zellen im Gewebe autochthon entstehen, und man hat daher das wenig schöne Wort von der „lokalen Eosinophilie“ geprägt.

Auch ich bin ein eifriger Verfechter dieser Lehre gewesen. Allein ich will es gleich gestehen, daß mein guter Glaube durch bessere Erkenntnis völlig verloren gegangen ist, daß ich jetzt, wie ich zeigen werde, diese Ansicht für irrig und falsch halte.

Ich sagte mir zuerst, daß, wenn die Annahme der autochthonen Bildung zu Recht bestände, dann die Zellen dieser Herde eosinophile Myelozyten sein müßten. Denn auch im Knochenmarke, in dem ja eosinophil-gekörnte Elemente als spezifische Bestandteile enthalten sind, sind die an Ort und Stelle befindlichen Zellen rundkernige Myelozyten, und erst die wandernden und im Blute befindlichen sind Leukozyten, das heißt eosinophil-gekörnte Zellen mit gelapptem, polymorphem Kerne.

Meine auf diesen Punkt hin gerichteten Untersuchungen haben mir nun aber gezeigt, daß die im Bindegewebe zu findenden Zellherde durchweg aus eosinophilen Leukozyten und nicht aus Myelozyten bestehen.

Es besteht allerdings eine gewisse, histologisch begründete Schwierigkeit, die Frage zu entscheiden, ob man rundkernige Myelozyten oder polymorphkernige Leukozyten vor sich hat. Das liegt an den eigenartigen Kernverhältnissen der eosinophilen Zellen. Die Leukozyten haben nämlich ganz ausgesprochen hantelförmige Kerne. An einem dünnen Chromatinbalken sitzen an beiden Enden ziemlich große, vollkommen

runde Kernabschnitte, die eine regelmäßig gebaute Chromatinstruktur aufweisen. Wenn nun der Schnitt so durch die Zelle fällt, daß er nur einen der runden Kernenden trifft, so erhält man ein Bild, als ob eine eosinophil-gekörnte Zelle mit einem kleinen, runden Kerne vorliege. Man würde also vielleicht sagen, daß es sich hier um einen Myelozyten handele. Allein das ist natürlich nur eine Täuschung, und ein Vergleich des vorliegenden Kernabschnittes mit den in ganzer Ausdehnung getroffenen, hantelförmigen Kernen anderer eosinophiler Leukozyten wird sofort den Irrtum zeigen. Nach einiger Erfahrung wird man auch nicht wieder in den Fehler verfallen.

Das Bild des für sich getroffenen Kernabschnittes unterscheidet sich nämlich aufs schärfste von dem des Myelozytenkernes. Einmal ist die Größe natürlich bedeutend geringer. Der Myelozytenkern nimmt einen großen Teil der Zelle ein. Wenn man daher in einem Zelldurchschnitte ein auffällig kleines rundes Kerngebilde sieht, so wird man ohne weiteres sagen können, daß es sich um einen Teil eines Leukozytenkernes handelt. Aber auch der ganze morphologische Aufbau ist ein anderer als wie beim eosinophilen Myelozyten. Hier haben wir einen großen, hellen Kern vor uns, während dort ein sich stark mit Kernfarbstoffen tingierendes, dunkles Gebilde vorliegt. Wenn man also die genannten Gesichtspunkte berücksichtigt, so wird man ohne Schwierigkeiten das richtige erkennen.

Die so unternommenen Untersuchungen haben mir, wie gesagt, nun gezeigt, daß die Herde von eosinophilen Zellen durchweg aus Leukozyten bestehen. Vielfach sind — besonders bei etwas dickeren Schnitten — diese Zellen auch mit ihrem ganzen Kerne zu erkennen. Daneben erscheinen jedoch auch Zelldurchschnitte, die nur ein querdurchschnittenes Kernende darbieten, die sich aber auf Grund der genannten Eigentümlichkeiten ebenfalls als eosinophile Leukozyten dokumentieren.

Es könnte nun allerdings der Einwurf gemacht werden, daß in diesen Ansammlungen die Zellen sich sehr schnell zu Leukozyten umbilden, so daß man nicht den Beginn, sondern nur das Endstadium sehe. Für den in hämatologischen Fragen Erfahrenen ist diese Einrede allerdings von vornherein hinfällig. Allein ich will ihr doch begegnen und die Ergebnisse

von zahlreiehen Beobachtungen anführen, die den Beweis für meine Behauptung erbringen.

Die klarsten Bilder erhält man natürlieh nieht dort, wo diese Zellen mehr zerstreut liegen, sondern an den Stellen, an denen sie diehte Herde um die Gefäße bilden. Sie sind hier oft in sehr großen Mengen vorhanden und sehieben sieh bis weit in das Bindegewebe vor. Wie die Untersuehung mit Immersion zeigt, handelt es sieh stets um polymorphkernige Leukozyten.

Trotz sorgfältigster Aufmerksamkeit habe ich in diesen Ansammlungen niemals Mitosen feststellen können. Das sprieht aueh noeh weiter mit Sieherheit dafür, daß hier keine Myelozyten vorhanden sind. Denn nur in diesen kommen ja Kernteilungsfiguren vor, während bekanntlich die Leukozyten nieht mehr vermehrungsfähig sind.

In den Gefäßen innerhalb dieser zelligen Herde kann man nun bei einiger Aufmerksamkeit stets eosinophil-gekörnte Leukozyten wahrnehmen. Ieh habe Fälle beobachtet, in denen in diesen Bezirken in jedem Blutgefäße mindestens zwei derartige Zellen vorhanden waren. Aus meinen vielen Befunden will ich ferner einen hier erwähnen, der das Bild der hier statthabenden Vorgänge auf das klarste zeigt. Hier sind in einer längs getroffenen Kapillare neben 32 neutrophilen Leukozyten nieht weniger als 10 eosinophil-gekörnte. Und in der Umgebung dieses Gefäßes befindet sieh ein zelliger Herd, der aus 31 eosinophilen Leukozyten in dem betreffenden Schnitte besteht, und in dem außer diesen nur noch zwei neutrophile Blutzellen vorhanden sind.

Wenn sehon diese Beobaehtungen uns mit Sieherheit zeigen, wie die extravaskulären Herde entstanden sind, so verfüge ich aueh weiter noch über zahlreiehe Erfahrungen, die ihre Genese noeh unwiderleglieher beweisen. Ieh habe nämlieh auch ziemlieh häufig an solchen Stellen, an denen innerhalb und außerhalb der Gefäße reiehlieh eosinophile Leukozyten vorhanden sind, diese Zellen auf der Durehwanderung durch die Gefäßwand angetroffen.

Ich glaube, daß naeh all dem Dargelegten der Beweis geführt ist, daß die im Bindegewebe befindlichen, perivaskulären Herde von eosinophil-gekörnten Zellen dureh Auswanderung der Blutleukozyten gebildet sind, und daß die Annahme einer

sogenannten „lokalen Eosinophilie" damit als unhaltbar erwiesen ist.

Aus den im vorstehenden geschilderten Beobachtungen an den eosinophilen Leukozyten lassen sich nun verschiedene Schlußfolgerungen machen, die ich allerdings jetzt noch nicht bis zu ihrem letzten Ende verfolgen kann und will, bevor ich nicht die kleinzellige Infiltration besprochen habe. Aber die hauptsächlichsten Lehren sollen doch schon hier gezogen werden.

Besonders wichtig erscheint mir der schon vorher erwähnte Befund, daß aus einem Gefäße, in dem neben 32 neutrophilgekörnten Leukozyten 10 eosinophil-gekörnte sich befinden, fast ausschließlich nur diese Zellen auswandern. Denn im extravaskulären Gewebe sind 31 eosinophile und nur zwei neutrophile Leukozyten vorhanden. Das beweist ebenso klar oder fast noch schlagender als die Beobachtungen an den neutrophilen Zellen, daß der Durchtritt der Blutelemente durch die Gefäßwand auf keinen Fall als eine Auspressungserscheinung aufgefaßt werden kann. Diese Bilder zeigen meiner Ansicht nach unzweifelhaft, daß die Blutleukozyten von perivaskulär befindlichen Stoffen angelockt werden und aktiv auf diese zuwandern. Die Befunde weisen aber weiter mit Bestimmtheit darauf hin, daß diese Stoffe nur auf ganz bestimmte Zellen eine Einwirkung zeigen, das eine Mal auf neutrophile Leukozyten, hier allein nur auf eosinophil-gekörnte. Und daraus ist ferner ohne weiteres die Folgerung zu machen, daß dann diese Stoffe auch chemisch gänzlich verschieden sein müssen, denn sonst wäre die verschiedene Wirkungsweise gar nicht zu verstehen.

Aus den Beobachtungen können wir weiter konstatieren, daß die eosinophilen Zellen niemals bei akutentzündlichen Prozessen auftreten. Aber bei einigen Eiterungen, die längere Zeit währen, so vor allem bei der Gonorrhoe, erscheinen auch die eosinophilen Zellen im Eiter, wenn sie auch stets gegenüber den neutrophilen sehr in den Hintergrund treten. Sie werden also auch wohl von den Toxinen angelockt und tragen zu ihrer Vernichtung bei. Histologisch können wir allerdings dafür keine Anhaltspunkte finden. In einer wesentlichen Beziehung aber unterscheiden sie sich scharf von den neutrophilen Leukozyten, daß sie nämlich nicht die Eigenschaft der Phagozytose besitzen.

Wenn wir also sehen, daß sie bei den eitrigen Entzündungen nur eine recht geringe Rolle spielen, so können wir auf der anderen Seite feststellen, daß sie bei langdauernden Erkrankungen oft recht stark vertreten sind. Welcher Art und welchen Ursprungs die Stoffe nun sind, die zum Beispiel beim Asthma oder beim chronischen Darmkatarrh der Säuglinge die eosinophilen Blutzellen in die Schleimhäute und auf deren Oberfläche ziehen oder die bei anderen Prozessen diese Zellen aus den Gefäßen heraus locken, darauf läßt sich heute noch keine Antwort geben. Histologische Untersuchungen können hierüber natürlich gar keinen Aufschluß geben und bieten auch keinen Anhaltspunkt dar, nach irgendwelcher Seite hin Vermutungen aufzustellen.

Die Befunde von eosinophilen Zellherden im Bindegewebe jedoch geben uns für manches andere einen Fingerzeig. Ich will hier ein Beispiel heranziehen, das mir ganz besonders gut bekannt ist. Das ist die gonorrhoische Entzündung des Eileiters.

Wir beobachten bei dieser Schleimhauteiterung zuerst das Auftreten von neutrophilen Leukozyten. Wenn der eitrige Katarrh länger besteht, mischen sich außer Lymphozyten und Plasmazellen auch eosinophile Leukozyten in mäßiger Anzahl dem Eiter bei. Nach dem vollkommenen Abklingen der Eiterung, also auch nach dem völligen Schwinden der Erreger, der Gonokokken, kann man nun in der Wand in manchen Fällen sehr reichlich große Herde von eosinophilen Zellen sehen, die die Gefäße umgeben.

Dieser Befund weist uns auf verschiedenes hin. Wir können in diesen Stadien der abgeheilten Gonorrhoe mit Bestimmtheit annehmen, daß die Toxine der Gonokokken, die zu dem eitrigen Katarrhe, also zur Anlockung der neutrophilen und auch weniger eosinophiler Leukozyten geführt haben, nicht mehr vorhanden sind. Wenigstens können wir sagen, daß das Lumen völlig frei von ihnen ist, denn an keiner Stelle bemerkt man das Zuwandern von farblosen Blutzellen.

Aber weshalb kommt es denn jetzt zur Bildung der Herde von eosinophilen Zellen? Ich kann hier die Antwort noch nicht im ganzen Umfange geben, da, wie gesagt, zum besseren Verständnisse erst die Erscheinungen der kleinzelligen Infiltration besprochen werden müssen. Aber das ergibt sich

auch schon aus den vorliegenden Untersuchungen, daß es bestimmte Stoffe, die im Bindegewebe liegen, sein müssen, die die Auswanderung der eosinophilen Blutzellen veranlassen.

Es kann zweitens ein weiterer wichtiger Schluß gezogen werden, daß nämlich diese Stoffe stets im perivaskulären Bindegewebe ihren Aufenthalt haben müssen, denn nur hier finden sich die Zellansammlungen. Diese Feststellung ist um so wichtiger, als wir ja auch bei der Septikopyämie erfahren haben, daß die Toxine im perivaskulären Gewebe abgelagert werden.

Jedoch zeigt sich ohne weiteres, daß bei diesen beiden Prozessen sehr bemerkenswerte Unterschiede vorhanden sind, daß die Giftstoffe der Bakterien, wie schon gesagt, einmal bezüglich ihrer chemischen Zusammensetzung verschieden sein müssen. Denn die einen locken nur neutrophil-gekörnte Leukozyten an, die anderen ausschließlich eosinophil-gekörnte. Auch sonst müssen bezüglich ihrer Qualität weitgehende Verschiedenheiten bestehen. Die ersten führen zu einer Nekrose der Gewebe und auch der neutrophilen Blutzellen, die anderen zeigen kein derart schädigendes Verhalten. Und ferner verschwinden die Toxine bei der Septikopyämie wieder schnell aus den Geweben und gehen auch ins Blut über, wie das vor allem das Fieber zeigt, während die Stoffe, die zur Anlockung von eosinophilen Zellen führen, lange oder sogar sehr lange im Gewebe bleiben und, wie es scheint, niemals derart in den Säftestrom aufgenommen werden, daß sie Krankheitserscheinungen wie Fieber hervorrufen. Dafür können als Beispiele das Asthma bronchiale oder auch die seltene „Eosinophilie“ der Niere gelten.

Schließlich sind bezüglich der Zellen selbst noch einige Bemerkungen zu machen. Bei den neutrophilen Zellen haben wir gesehen, daß sie, wenn sie ausgewandert sind, über kurz oder lang zu Grunde gehen. Bei den eosinophil-gekörnten Leukozyten ist in dieser Hinsicht nur schwer zu sagen, ob sie kurz- oder langlebig sind. Jedoch daraus, daß man kaum jemals eine abgestorbene eosinophile Zelle in den Herden antrifft, läßt sich schließen, daß sie recht lange im Bindegewebe bestehen können. Eine Vermehrung durch Teilung und damit eine Vergrößerung der Infiltrationsbezirke findet jedoch niemals statt. Denn die polymorphkernigen Leukozyten, und so auch

die eosinophil-granulierten, besitzen ja nicht mehr die Fähigkeit zur Mitose. So wird es denn auch verständlich, daß, wenn die schädlichen Stoffe im perivaskulären Gewebe geschwunden oder, wie man wohl auch sagen kann, beseitigt worden sind, keine neuen Leukozyten mehr auswandern, und die Herde durch allmähliches Zugrundegehen ihrer Zellen schließlich ganz verschwinden.

Ich will nun zur dritten Gruppe der spezifisch granulierten Leukozyten übergehen. Die basophil-gekörnten Leukozyten kommen bei der Entzündung nur in geringstem Grade in Betracht. Man trifft sie bei einigen chronischen Eiterungen in ganz vereinzelten Exemplaren im Eiter. Aber sonst habe ich bei meinen Untersuchungen niemals eine nennenswerte Beteiligung dieser Zellen, auch nicht bei chronischen Entzündungen, gesehen. Nie konstatiert man auch nur kleinere Herde im Bindegewebe, wie wir sie bei den eosinophil-gekörnten Schwesterzellen kennen gelernt haben. Man kann daher nach meinen Erfahrungen die basophil-gekörnten Leukozyten beim Bilde der Entzündung ziemlich ganz vernachlässigen.

Noch geringere oder gar keine Bedeutung für die histologischen Erscheinungen der Entzündung haben endlich die leukozytären Zellen, die unter normalen Verhältnissen nicht Bestandteile des Blutes sind. Ich meine die Myeloblasten und die drei verschiedenen Myelozytenarten. Auf jeden Fall kommen sie nur insofern in Betracht, als sie bei bestimmten. entzündlichen Erkrankungen in das Blut gelangen. Aber in keinem Falle sehen wir ihre Beteiligung bei der eigentlichen. lokalen Entzündung. Es kommt niemals zu einer Auswanderung ins Gewebe. Ja die Bakterientoxine scheinen sogar eine abstoßende Wirkung auf diese Zellen zu besitzen. Denn es ist bekannt, daß bei der myeloischen Leukämie, wenn eitrige Prozesse daneben bestehen, niemals Myeloblasten oder Myelozyten in dem Eiter gefunden werden. Und so glaube ich denn auch, daß ebenfalls bei Anämien oder bei Neugeborenen, bei denen diese myeloischen Zellen normalerweise im Blute zu

finden sind, in der gleichen Weise die entzündlichen Zellansammlungen frei von diesen Elementen sind. Ich muß es allerdings zugestehen, daß ich über Beobachtungen dieser Art nicht verfüge. Auch die Literatur verzeichnet keine hierhergehörigen Befunde.

Als letzte Art der myeloischen Zellelemente sind dann noch die erythrozytären Zellen zu erwähnen. Daß die roten Blutkörperchen keine aktive Rolle bei der Entzündung spielen, darüber ist wohl keine Auseinandersetzung nötig. Sie kommen in das extravaskuläre Entzündungsgebiet, wenn die Kapillarwand durch die oben erwähnten Alterationen in hohem Grade gelockert ist, so daß diese Zellen dann aus den Gefäßen ausgepreßt werden. Irgendwelche nützliche Bedeutung für den Ablauf der entzündlichen Erscheinung aber haben die Erythrozyten nicht. Es ist wohl eher richtig, wenn man behauptet, daß ihr Austritt in das Gewebe den Erfolg der vom Körper geleisteten Schutzmaßregeln in mehr oder minder hohem Grade beeinträchtigt. Wie der weitere Verlauf der Entzündungen lehrt, müssen sie sogar von Körperzellen aufgenommen und so beiseite geschafft werden. Noch lange zeugt in Zellen befindliches Pigment von ihrer einstigen Anwesenheit.

Hiermit sind alle die Erscheinungen und Vorgänge besprochen, die wir bei der Entzündung an den myeloischen Zellen beobachten können. Der folgende Abschnitt wird sich mit dem Verhalten der **lymphozytären Zellen** beschäftigen, soweit es bei entzündlichen Prozessen in Betracht kommt. Wir werden sehen, daß gerade auf diesem Gebiete sehr wichtige Fragen der Entzündungslehre liegen, und daß ferner unsere bisherigen Anschauungen von der kleinzelligen Infiltration in vielen Dingen von Grund auf geändert werden müssen.

Es ist hier von ganz besonderer Bedeutung, daß die normalen Erscheinungen bis ins einzelste bekannt sind. Gerade die Unkenntnis oder doch ungenügende Kenntnis dieser Dinge hat dazu geführt, daß heutzutage über die Entstehung von pathologischen Veränderungen, bei denen die lymphozytären

Zellen beteiligt sind, ganz irrige Anschauungen bestehen. Auch mich selbst kann ich nicht davon freisprechen, daß ich bisher Ansichten geäußert habe, die vielfach falsch sind, und deren Unrichtigkeit auf irrtümlichen Vorstellungen, die der tatsächlichen Grundlagen entbehrten, beruhte. Aber das ist nun einmal der Gang der Forschung, daß sie natürlich nur auf dem bis dahin Erreichten und Erkannten ihre Schlüsse aufbaut und im Augenblicke nicht ahnen kann, daß spätere, neue Befunde das errichtete Gebäude wieder umstoßen. Es geht in der Medizin wie in allen anderen, wahren Wissenschaften, daß neben dem Zweifel oft der Irrtum schließlich am sichersten auf den festen Weg der Wahrheit führt. Ein erkannter Irrtum ist stets ein Schritt zur Erkenntnis.

Wenn wir nun zuerst die Erscheinungen betrachten wollen, die wir normalerweise an den Lymphozyten beobachten, so können wir konstatieren, daß diese Zellen schon unter physiologischen Verhältnissen an den verschiedenen Orten ein verschiedenes Verhalten zeigen. Sie werden, wenn sie wandern, einmal zu Blutzellen, auf der anderen Seite aber erfüllen sie von vornherein ihre Aufgabe nur extravaskulär, indem sie auf die Oberfläche von Schleimhäuten gelangen.

Vor allem an den Tonsillen ist dieser zuletzt genannte Vorgang bekannt. Hier liegen direkt unter dem Mundhöhlenepithel dichte Haufen von Lymphknötchen. Aus ihnen lösen sich nun stets und ständig Lymphozyten, wandern durch das vielschichtige Faserepithel und werden so zu den sogenannten Speichelkörperchen. Die Zellen haben also hier offenbar eine physiologische Rolle zu erfüllen, über deren Art wir allerdings bisher noch keinen irgendwie sicheren Aufschluß geben können.

Die Hauptmasse der im Körper gebildeten Lymphozyten geht jedoch ins Blut über. Ihre Bildungsstätten sind bekanntlich die Lymphknoten. Und hier können wir beobachten, daß die Zellen auf zwei Wegen in die Blutbahn kommen. Ein Teil immigriert in die Lymphsinus und geht durch den Ductus thoracicus in die Vena cava. Ein anderer Teil der lymphozytären Elemente wandert aber direkt in die Blutkapillaren der Lymphknötchen ein, wie ich das seiner Zeit zuerst beim Menschen nachgewiesen habe.

Obwohl diese Erscheinungen bei der Entzündung nur wenig Bedeutung haben, so habe ich sie doch erwähnt, weil

auch dieses biologische Verhalten sie scharf von den Zellen des myeloischen Gewebes unterscheidet. Wichtiger für unsere Fragen sind aber andere Befunde, die mir erst in den letzten Jahren gelungen sind und die besonders zur Aufgabe meiner bisherigen Anschauungen über die chronisch-entzündlichen Veränderungen beigetragen haben. Wir werden sehen, daß sie das Fundament zur Lehre von der kleinzelligen Infiltration darstellen.

In erster Linie müßten wir natürlich darüber Klarheit gewinnen, welche Aufgabe die Lymphozyten im Blute zu erledigen haben, und wo und wie sie endigen. Hierauf eine wirklich befriedigende Antwort zu geben, ist jedoch auf Grund unserer heutigen Kenntnisse ebenso schwer und ebenso hypothetisch, als wenn wir darüber Auskunft erteilen sollen, wie sich diese Dinge bei den doch weit besser bekannten, neutrophilen Leukozyten verhalten. Wir können nur sagen: sie gehen wohl zum größten Teile im Blute selber zu Grunde, ohne daß es uns bis jetzt gelungen wäre, für die Behauptung irgendwelche histologischen Anhaltspunkte beibringen zu können.

Es gibt jedoch einige Beobachtungen, die allerdings noch spärlich sind, die uns aber zeigen, auf welchen Wegen ein Teil der Lymphozyten sein Ende findet. Diese Befunde sind es auch, die von größter Bedeutung für meine jetzige Ansicht über die Genese der kleinzelligen Infiltration gewesen sind.

Ich habe nämlich in der normalen Schleimhaut der Eileiter in allen den zahlreichen Fällen, die ich untersucht habe, folgende Beobachtung gemacht.

Im ampullären Teile der Tube sind die Schleimhautfalten äußerst fein und schmal. Ganz besonders ist das bei den kleinen Seitenfältchen der Fall. Hier besteht das Gerüst eigentlich nur aus einer Kapillarschlinge, der sozusagen nur eine Lage von Bindegewebszellen aufgelagert ist. Direkt darüber breitet sich das zylindrische Epithel der Tubenschleimhaut aus. Von besonderer Wichtigkeit ist, daß in diesen Fältchen nirgends Lymphgefäße vorhanden sind, und daß außer den Endothelzellen der Kapillaren und den darauf gelagerten wenigen Bindegewebszellen nirgends irgendwelche anderen, ständigen Gewebszellen zu konstatieren sind.

Die aufmerksame, histologische Untersuchung zeigt nun stets in den Falten folgende Erscheinungen. Im Epithele,

zwischen seinen Zellen, kann man immer an verschiedenen Stellen Lymphozyten wahrnehmen. Außerdem findet man diese Zellen zu mehreren auch jeder Zeit in den Blutkapillaren. Das Bindegewebe ist jedoch fast durchweg frei und enthält nur dann und wann eine einzelne lymphozytäre Zelle. Ein solcher Befund aber kommt vielleicht unter hunderten von Fällen einmal vor. Dagegen gelingt es öfter, wenn natürlich auch recht selten, einen Lymphozyten zu erkennen, der auf der Durchwanderung durch die Kapillarwand begriffen ist.

Wir stellen hier also fest, daß im Eileiter normalerweise ständig Lymphozyten aus den Blutkapillaren durch das Epithel ins Lumen wandern. Es ist zwar stets im Schnittbilde nur eine mäßige Anzahl Zellen. Aber wenn man die sehr große Oberfläche der Tubenschleimhaut, die durch die zahlreichen feinen Fältchen bedingt wird, betrachtet, so wird die Menge der ins Lumen gelangenden Lymphozyten doch eine nicht geringe sein. Jedoch auch wenn es nur einzelne Lymphozyten wären, so bringt das dem Wesen und der Bedeutung des Vorganges nicht den geringsten Eintrag.

Außerdem aber haben wir die Beobachtung zu verzeichnen, daß die Lymphozyten scheinbar sehr schnell durch das Bindegewebe wandern. Denn hier sieht man fast niemals eine Zelle, während diese Elemente in den Blutgefäßen und besonders im Epithele stets zu mehreren anzutreffen sind.

Vor allem die erstgenannte Feststellung erscheint mir wichtig. Wir haben auch bei den neutrophilen Leukozyten erfahren, daß sie bei Erwachsenen wohl stets einzeln in die Schleimhäute auswandern. Aber wir haben hier erkannt, daß das keine normale Erscheinung ist, sondern daß die Emigration durch die Einwirkung von irgendwelchen körperschädlichen Stoffen hervorgerufen worden ist. Hier im Eileiter ist aber die Auswanderung der Lymphozyten aus den Blutgefäßen in gleicher Weise ein normaler Vorgang wie in der Mundhöhlenschleimhaut aus den Tonsillen. Und auch dieses biologische Verhalten unterscheidet die Lymphozyten wiederum streng von den leukozytären Zellen.

Diese vereinzelte, ständige Emigration der Lymphozyten lehrt uns weiter auch noch folgendes. Auch hier kann unmöglich, da es sich ja um ganz normale Vorgänge handelt, der Blutdruck für den Durchtritt der Zellen durch die Gefäß-

wand verantwortlich gemacht werden. Es ist hier einwandsfrei klar, daß hier nur eine aktive Auswanderung vorliegen, daß hier von einer Auspressung garnicht geredet werden kann. Und ferner sehen wir auch hier wieder, daß bestimmte Stoffe nur auf bestimmte Blutzellen einwirken. Hier werden nur allein die Lymphozyten beeinflußt, niemals aber die neutrophilen Leukozyten, die in normalen Tuben nie im Epithele zu finden sind. Es zeigt sich ferner, daß in diesem Falle die betreffenden Stoffe im Lumen sein müssen, wohin ja die Lymphozyten wandern. Ob dies nun die Sekrete des Tubenepitheles sind, ist wohl sehr wahrscheinlich, jedoch histologisch nicht zu erweisen.

Inwieweit an anderen Schleimhäuten des menschlichen Körpers eine derartige Emigration von Lymphozyten aus den Blutgefäßen statt hat, vermag ich heute noch nicht zu sagen. Die Vorgänge an der Tube zeigen uns jedenfalls, wo ein Teil der Lymphozyten bleibt. Wir sehen, daß sie in das Tubenlumen kommen, in dem sie dann schließlich zu Grunde gehen. Der größte Teil aber wird wohl, wie gesagt, im Blute selbst in gleicher Weise wie die Leukozyten seinen Untergang finden.

Der letzte Schluß — und er ist sehr wichtig für unsere vorliegenden Betrachtungen —, den wir aus den geschilderten Beobachtungen machen können, ist der, daß aus den Gefäßen emigrierte Lymphozyten unter normalen Verhältnissen niemals im Bindegewebe bleiben. Wir sehen sogar hier, daß diese Zellen das Bindegewebe sehr schnell wieder verlassen.

Zu diesem Punkte muß ich noch weiter bemerken, daß mir meine sonstigen Untersuchungen außer dieser physiologischen Lymphozytenemigration im Eileiter, die, wie gesagt, nie zur Ansiedelung der Zellen im Bindegewebe führt, niemals unter normalen Bedingungen eine Auswanderung dieser Zellen ins Bindegewebe der verschiedenen Organe gezeigt haben. Findet ein solcher Vorgang statt, so haben wir eine pathologische Erscheinung vor uns.

Bevor ich nun auf die Entzündungsvorgänge, bei denen die lymphozytären Zellen eine Rolle spielen, zu sprechen komme, muß ich noch eine Frage beantworten. Wir haben erfahren, daß die Lymphozyten in den Lymphknoten in die Lymphbahn einwandern. Es liegt also die Annahme nahe, daß diese Zellen ebenso gut auch wieder aus Lymphgefäßen

emigrieren können. Hierauf habe ich nun die ganzen Jahre lang mein besonderes Augenmerk gerichtet. Aber es ist mir nicht ein einziges Mal gelungen, einen solchen Vorgang festzustellen. Auf Grund meiner ausgedehnten Untersuchungen behaupte ich daher, daß es eine Auswanderung der Lymphozyten aus endothelbekleideten Lymphbahnen nicht gibt.

So hätten wir denn im vorstehenden das für die folgenden Auseinandersetzungen notwendige normale Geschehen bei den Lymphozyten kennen gelernt. Ich werde in den nachstehenden Zeilen zuerst in kurzen Strichen das histologische Bild der sogenannten kleinzelligen Infiltration zeichnen und nach der Besprechung der bisherigen Ansichten dann darüber Klarheit zu gewinnen suchen, auf welche Weise die zelligen Veränderungen entstehen und, soweit das möglich, auch durch welche ursächlichen Momente sie bedingt sein können.

Bei der kleinzelligen Infiltration, die unter den verschiedensten Umständen und in den verschiedensten Organen vorhanden sein kann, sehen wir folgendes histologische Bild.

Um die Blutgefäße herum befinden sich im perivaskulären Bindegewebe bald kleinere, bald sehr große ausgedehnte Herde, die aus dicht gedrängten Lymphozyten und Plasmazellen bestehen. Manchmal sind die Lymphozyten vorherrschend, meist jedoch wird die Hauptmasse der Zellen aus Plasmazellen gebildet.

Es waltet heutzutage wohl keine Meinungsverschiedenheit darüber, daß die Plasmazellen pathologische Fortentwicklungsstufen der Lymphozyten sind, seitdem von mir nachgewiesen worden ist, daß beide Zellen die gleichen Granula besitzen.

In manchen Beobachtungen finden sich außer diesen Zellen auch noch Lymphoblasten in den Herden, und an verschiedenen Stellen sind ferner Kernteilungsfiguren in den lymphozytären Elementen festzustellen. Aber auch in den Plasmazellen können oft vielfach Mitosen angetroffen werden. Diese Erscheinungen weisen also darauf hin, daß die kleinzelligen Herde durch Teilung ihrer Zellen selbst sich vergrößern können. Allerdings kommt es in den Plasmazellen des öfteren nicht zu einer wirklichen Zellteilung. Vielmehr tritt hier manchmal nur eine Kernteilung ein, während die Protoplasmateilung ausbleibt. So beobachten wir denn garnicht so

selten Plasmazellen mit zwei und drei und vier, ja mit sechs und mehr Kernen.

Die herrschende Anschauung über die Bildung dieser Herde war nun bisher die, daß sie autochthon entstanden seien. Für diese Annahme ist ja auch die erwähnte Tatsache heranzuziehen, daß man in diesen lymphozytären Zellen Mitosen finden kann.

Allerdings zeigten sich stets Schwierigkeiten in der Erklärung, wenn man bis auf die allerersten Stadien der kleinzelligen Infiltration zurückging. War die Frage überhaupt nicht an dem untersuchten Materiale zu lösen, so stützte man sich auf die von Ribbert aufgestellte Lehre, daß schon im Fetus normalerweise perivaskuläre Lymphozytenherdchen, sogenannte „rudimentäre Lymphknötchen“, vorhanden seien, aus denen dann die großen Zellansammlungen sich herausbilden sollten. Ich selbst habe sowohl diese Ansicht gelten lassen, wie aber auch die Hypothese aufgestellt, daß vielleicht aus Wandzellen von Lymphgefäßen die Bildung von Lymphozyten und damit der kleinzelligen Herde geschehen könne, und bin einer der eifrigsten Vertreter der Lehre von der autochthonen Entstehung der kleinzelligen Infiltration gewesen.

Schon vor Jahren haben mich allerdings eigene Untersuchungen in meiner Meinung etwas wankend gemacht. Ich habe mich viel mit der Entstehung des blutbildenden Gewebes im Fetus beschäftigt und dabei auch ganz besonders darauf geachtet, ob tatsächlich solche Ribbertschen Zellherde nachzuweisen sind. Ich kann auf Grund meines durchgearbeiteten großen Materiales nun behaupten, daß es ein perivaskuläres Vorkommen von Lymphozyten außer im eigentlichen lymphatischen Gewebe im Fetus nicht gibt. Wohl sind vielfach im fetalen Bindegewebe um die Blutgefäße herum mehr oder minder große Ansammlungen oder auch einzelne Exemplare von rundkernigen Zellen vorhanden. Aber das sind, wie uns unsere jetzigen Granulamethoden zeigen, keine Lymphozyten, sondern Myeloblasten und Myelozyten und Erythroblasten. Auch Riesenzellen können darunter sein. Es handelt sich also um perivaskuläres, myeloisches Gewebe, das im Fetus ja eine weite Verbreitung hat.

Jedoch auch die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die der Lehre von der autochthonen Entstehung der kleinzelligen In-

filtration ihre Hauptstütze nahmen, ließen mich dennoch an meiner Ansicht festhalten. Denn die Bildung von Lymphozyten aus den Wandzellen der Lymphgefäße war ja theoretisch durchaus möglich.

Die jetzt zu schildernden Beobachtungen haben mir jedoch unwiderleglich bewiesen, daß diese ganze Lehre unhaltbar und falsch ist. Ich habe die Befunde bei der gonorrhoischen Entzündung des Eileiters gemacht und will sie, da sie meiner Ansicht nach von großer Wichtigkeit sind, etwas ausführlicher hier schildern.

Im ersten Abschnitte dieser Abhandlung habe ich bereits beschrieben, daß zuerst bei der gonorrhoischen Entzündung des Eileiters allein zahllose Leukozyten aus den Gefäßen der Falten in das Lumen hineinwandern. Dauert der Prozeß schon etwas länger, so finden wir unter den Eiterzellen auch Lymphozyten und später auch Plasmazellen in reichlicher Menge.

Wenn wir uns nun die Falten betrachten, so sehen wir dementsprechend im Tubenepithele außer Leukozyten auch durchwandernde Lymphozyten und Plasmazellen. Das Bindegewebe weist ebenfalls diese Elemente auf, deren Zahl in manchen Fällen die höchsten Grade erreichen kann. Dann erblicken wir mächtige Zellmassen von Lymphozyten, Lymphoblasten und Plasmazellen, die zu den stärksten Verdickungen der Falten geführt haben.

Hier nun gibt es natürlich nur eine Antwort auf die Frage, woher diese Zellen stammen. Ich habe oben gezeigt, daß schon normalerweise ständig Lymphozyten aus den Faltengefäßen in das Tubenlumen wandern. Wir haben ferner erfahren, daß der Grundstock der Falten nur aus den Blutkapillaren und einer sehr geringen Menge von Bindegewebe gebildet wird. Da in diesen Tubenfalten nun Lymphgefäße vollkommen fehlen, niemals auch nur einzelne, sessile Lymphozyten in ihnen unter normalen Verhältnissen vorhanden sind, so bleibt allein der Schluß übrig, daß die lymphozytären Zellanhäufungen nur aus emigrierten Lymphozyten ihren Ursprung nehmen können.

Ein in seiner Klarheit und Einfachheit derart überzeugendes Beispiel wie die Entstehung der kleinzelligen Infiltration in der gonorrhoisch affizierten Eileiterschleimhaut ist mir allerdings bisher sonst nicht bekannt. Aber da an sämtlichen anderen

Stellen des Körpers, an denen eine kleinzellige Infiltration auftreten kann, einmal, wie ich gezeigt habe, keine fetalen, perivaskulären Lymphozytenansiedelungen vorhanden sind, ferner die Plasmazelleninfiltrate wie in der Tube stets allein um die Blutgefäße sich befinden, und außerdem ja auch nicht der geringste Grund besteht, einen Vorgang, der an einer Stelle des Körpers als sicher erwiesen ist, nun für andere Orte zu leugnen, so glaube ich, daß nunmehr nach meinen vorliegenden Untersuchungen die Lehre von der autochthonen Entstehung der kleinzelligen Infiltration hinfällig geworden ist.

Oben bemerkte ich nun schon, daß man in den Zellen der kleinzelligen Infiltration manchmal Kernteilungsfiguren findet. Gerade bei der Tubengonorrhoe zeigen sich vor allem in den Plasmazellen, aber auch in den Lymphozyten an manchen Stellen überraschend viel Mitosen. Außerdem sind in reichlicher Menge Lymphoblasten vorhanden, die manchmal zu sieben und acht im Schnitte zusammenliegen. Es geht aus diesen Befunden also hervor, daß die Zellen dieser kleinzelligen Infiltrate sich in hohem Grade an Ort und Stelle vermehren. Nach meinem allgemeinen Eindrucke scheint es sogar, daß der Zuzug von Lymphozyten aus dem Blute in den späten Stadien recht gering ist, jedenfalls zu der extravaskulären Zellvermehrung in keinem ausschlaggebenden Verhältnisse steht.

Diese Erscheinung, die wir in solch ausgesprochener Weise sonst kaum jemals bei der kleinzelligen Infiltration sehen, hat nun hier aber ihre ganz besondere Ursache. Ich habe schon früher darauf hingewiesen, daß in dem gonorrhoischen Eiter im Tubenlumen in einem bestimmten Stadium des Prozesses zahlreiche Lymphozyten und Plasmazellen vorhanden sind. Dementsprechend finden wir auch im Faltenepithele große Mengen dieser Zellen auf der Durchwanderung. Es ergibt sich also, daß diese Zellarten ganz besonders von den Gonokokken-Toxinen angelockt werden. Daher ist es auch verständlich, weshalb wir die lymphozytären Elemente im Faltenbindegewebe in so reichlicher Weise in Teilung begriffen sehen. Der Zuzug von Lymphozyten aus dem Blute genügt offenbar den Anforderungen in keiner Weise. Und so übernehmen es denn die jetzt im Bindegewebe ansässigen Zellen, die durch die Fortwanderung ins Lumen entstehenden Lücken selbst zu

füllen. Hierbei werden jedoch, wie das aus den histologischen Befunden ersichtlich ist, mehr Zellen produziert, als abwandern, und so kommt es denn weiter zu einer Vergrößerung der kleinzelligen Herde und damit zu einer fortschreitenden Verdickung der Tubenfalten.

Aus diesen, in ihren Einzelheiten so klaren Befunden lassen sich nun einige Folgerungen ziehen, die nicht nur für die Lehre von der Entzündung, sondern darüber hinaus auch für andere Kapitel der allgemeinen Pathologie von Wichtigkeit sind. Wir fragen uns, welche Dinge veranlassen denn die lymphozytären Zellen im Faltenbindegewebe zu einer solchen Vermehrung? Sind es die Toxine der Gonokokken, sind es irgendwelche Reize? Ich glaube, hier liegt die Antwort ganz klar, und eigentlich habe ich sie schon in den vorstehenden Zeilen gegeben. Wir haben gesehen, daß sehr große Mengen der lymphozytären Zellen von den Toxinen in das Tubenlumen gezogen werden, und daher ständig eine Abwanderung aus den kleinzelligen Infiltraten statthat. Dadurch entstehen natürlicherweise Lücken, und diese „Entspannungen", wie Ribbert diese Erscheinungen genannt hat, haben allein die Wucherung der Lymphozyten und Plasmazellen zur Folge. Irgendwelche Reize können hier nicht vorhanden sein. Die Wirkung der Toxine besteht nur allein in einer Anlockung der Zellen. Und so sehen wir denn hier eine in all ihren Einzelheiten so klare und darum auch gewichtige Bestätigung der Ribbertschen Ansicht, daß es „keine Wachstumsreize und kein Wachstum durch Reize" gibt.

Es ist in dieser Frage nun noch ein Punkt zu besprechen, weshalb denn die Anforderungen (wenn man so sagen will) an lymphozytären Zellen hauptsächlich aus den kleinzelligen Infiltraten und nicht in erster Linie durch Auswanderung aus dem Blute gedeckt werden. Die einfache Überlegung gibt hier sofort eine richtige Lösung. Die Toxine der Gonokokken liegen vor allem im Lumen des Eileiters. Ihre Wirkung trifft daher natürlicherweise zuerst die Zellen, die direkt unter dem Epithele sich befinden. Und da diese Elemente lymphozytäre Zellen sind, die gerade auf die Gonokokkengifte ganz speziell reagieren, so ist es ohne weiteres verständlich, daß diese Plasmazellen und Lymphozyten vor allem abwandern. Die dadurch bewirkten Entspannungen führen also, wie schon ausgeführt,

zu der starken Vermehrung. Da nun ferner die kleinzelligen Infiltrate einen dicken Mantel um die Blutgefäße bilden, so ist es weiter leicht erklärlich, daß wegen dieses Hindernisses und wohl auch, weil sie hier festgehalten werden, die Toxine auf die Blutlymphozyten nicht eine so große Einwirkung ausüben können. Mit dieser Annahme steht auch durchaus die histologische Feststellung im vollen Einklang, daß man, je größer die kleinzelligen Infiltrate werden, je weniger Lymphozyten in den Kapillaren findet. Der Einfluß der Bakteriengifte wird eben mehr und mehr von ihnen abgehalten.

Mit all diesen Darlegungen ist aber die Haupterscheinung der kleinzelligen Infiltration noch nicht erklärt, daß nämlich unter den vorliegenden pathologischen Verhältnissen die aus den Blutgefäßen emigrierten Lymphozyten im Bindegewebe bleiben, sich hier ansässig machen, während doch physiologischerweise die Zellen gerade dieses Gewebe auf das schnellste durcheilen.

Ich habe mir über dieses Problem folgende Ansicht gebildet. Es steht wohl unzweifelhaft fest, daß die Gonokokkengifte auf die Lymphozyten eine ganz besondere Anziehungskraft haben. Das sehen wir ja auch aus dem massenhaften Zuwandern dieser Zellen in das Tubenlumen hinein, in dem die Bakterienkolonien sich befinden. In gleicher Weise ist wohl ferner auch die Annahme richtig, daß die Toxine durch das Epithel hindurch in das Faltenbindegewebe gelangen. Denn sie ziehen ja die Lymphozyten aus dem Blute an. Weshalb nun aber bleibt ein großer Teil dieser Blutzellen im Bindegewebe und wandert nicht sogleich ins Tubenlumen?

Bei den früheren Erörterungen über die septiko-pyämischen Veränderungen haben wir schon erfahren, daß die Bakterientoxine der Streptokokken im perivaskulären Gewebe abgelagert werden. Bei den giftigen Produkten der Gonokokken scheint mir das nun in noch höherem Maße der Fall zu sein. Sie sind meiner Meinung nach sogar recht fest an die Bindegewebszellen gebunden, denn — darauf werde ich später noch einmal genauer zurückkommen — die kleinzellige Infiltration dauert noch lange an, wenn die Gonokokken schon längst aus der Tube geschwunden sind.

Wenn wir nun also annehmen, und hierfür sprechen alle

histologischen Befunde und alle Erfahrungen, daß die Gonokokkentoxine in reichlicher Menge im perivaskulären Gewebe der Tubenfalten vorhanden sind, so ist die Antwort auf die gestellte Frage gegeben. Die hier, sagen wir, verankerten Bakterienprodukte ziehen infolge ihrer direkten Wirkung die Lymphozyten in hohem Maße, jedenfalls stärker als die im Lumen befindlichen Toxine, an und halten sie dadurch im Bindegewebe fest. So kommt es denn zu größeren Ansammlungen von lymphozytären Zellen, und daraus entwickelt sich die kleinzellige Infiltration.

Wenn wir diese Theorie, gegen die keine Tatsache spricht, als gültig anerkennen, so können wir über den Hauptort, an den die Toxine gebunden sind, auch noch näheres erfahren. Betrachten wir die Bilder, die wir in den Tubenfalten finden. Wir sehen, daß die Zellanhäufung am dichtesten in der direkten Umgebung der Gefäße ist, während sie nach außen hin, nach dem Epithele zu bedeutend lockerer wird. Wir konstatieren ferner, daß die Abwanderung von lymphozytären Zellen allein aus den äußeren Bezirken der Infiltrate erfolgt. Aus diesen beiden Erscheinungen ergibt sich nun die Folgerung, daß die verankerten Toxine am stärksten in der direkten Umgebung der Gefäße wirken. Denn in den äußeren Partien der kleinzelligen Infiltration ist die Wirkung der im Lumen befindlichen Gifte eine größere, worauf ja ohne weiteres die Abwanderung der Lymphozyten und Plasmazellen hinweist. Auch die so besonders dichte Anhäufung der lymphozytären Elemente direkt um die Gefäße herum, ist auf das einfachste mit der hier am stärksten sich äußernden Anhäufung der gebundenen Bakteriengifte zusammenzubringen. Es zeigt sich also auch hier, daß das eigentliche perivaskuläre Gewebe ein Hauptort für die Ablagerung von Bakterientoxinen ist.

Allerdings verhalten sich die extravaskulär deponierten Gifte, die auf Lymphozyten wirken, anders als diejenigen, die auf die neutrophilen Leukozyten einen Einfluß haben. Sie locken nach einer gewissen Zeit keine Blutzellen in nennenswerter Zahl mehr an. Daraus ergibt sich weiter, daß ihre Ablagerung im Laufe der Zeit eine solche geworden sein muß, daß sie wohl viel fester an das Gewebe oder, besser gesagt, an seine Zellen gebunden sein müssen als die leukozytotaktischen Toxine. Doch ich will auf diese Frage hier nur hinweisen,

da ich am Schlusse meiner Abhandlung noch eingehender auf sie zurückkommen werde.

Ich möchte hier zuerst noch Befunde besprechen, die ich ebenfalls im Verlaufe der gonorrhoischen Eileiterentzündung kennen gelernt habe, und die sowohl bereits geäußerte, theoretische Erwägungen noch weiter festigen werden, andererseits aber auch neue Gesichtspunkte darbieten.

Es ist bekannt, daß die gonorrhoische Entzündung im Eileiter abklingen, später aber auch wieder rezidivieren kann. Die Voraussetzung für solche von neuem aufflackernden Eiterungen ist natürlich die, daß an irgend einer Stelle der Tubenschleimhaut, an der sonst sämtliche exsudativen Entzündungserscheinungen verschwunden sind, noch Gonokokken sich erhalten haben.

Die Bilder, die wir bei solchen Rezidiven erhalten, sind nun vielfach folgende. Große Strecken des Eileiterlumens sind vollkommen von Eiter frei. Die Falten oder ihre Reste sind hier überall von Epithel überzogen. Stets sind die Falten oder die durch Verwachsungen entstandenen Faltenkonglomerate mit meist noch sehr reichlichen Mengen von Lymphozyten und vor allem von Plasmazellen erfüllt. Überall herrscht also das Bild der kleinzelligen Infiltration.

Bei aufmerksamer Betrachtung zeigen sich jedoch gewisse Verschiedenheiten an den Zellen dieser Infiltrationsherde gegenüber denen, die sich in den Tuben befanden, in denen eine ausgesprochene Eiterung vorhanden war. Während wir in diesen Fällen oft zahlreiche Mitosen in den Plasmazellen und Lymphozyten und außerdem auch reichlich Lymphoblasten konstatieren konnten, ist von alledem hier nichts zu sehen.

An den Stellen des Eileiterlumens, an denen die Eiterung frisch wieder aufgeflackert ist, bieten sich nun folgende Erscheinungen dar. Außer den Gonokokken, deren Feststellung auch bei diesen Rezidiven gelingt, finden wir mehr oder minder große Mengen von Eiter, der außer wenigen Lymphozyten ausschließlich neutrophile Leukozyten enthält. Die Falten, an deren Oberfläche sich hie und da kleine Geschwüre zeigen, sind wie an den Stellen des völlig abgelaufenen Katarrhes mit Lymphozyten und zahlreichen Plasmazellen durchsetzt, in denen gleichfalls wie dort keine Mitosen festgestellt werden können.

Zwischen diesen Zellen der kleinzelligen Infiltration und im Epithele erblickt man jedoch große Mengen von Leukozyten, die aus den Kapillaren ausgewandert sind und nun ins Tubenlumen hineingehen.

Diese Befunde an den frischen Rezidiven weisen uns darauf hin, daß hier die entzündlichen Vorgänge ganz die gleichen sind wie bei der eigentlichen, primären Entzündung. In der ersten Zeit der Infiltration locken die Erreger allein Leukozyten an. Diese frischen Stoffe müssen aber, worauf ich ja auch schon früher hinwies, was aber hier in noch viel deutlicherer Weise zutage tritt, ganz anderer chemischer Natur sein als die Toxine, die in späteren Stadien vorhanden sind. Denn wären sie die gleichen, so würden sie in derselben Weise auf die Lymphozyten und Plasmazellen, die ja hier ebenfalls in großen Mengen anwesend sind, einwirken, und wir würden diese Zellen in reichlichen Mengen im Eiter sehen. Das ist aber nicht der Fall. Der Eiter setzt sich fast ausschließlich aus Leukozyten zusammen.

Es geht also daraus hervor, daß die Toxine der Gonokokken oder diese selbst in ihrem biologischen Verhalten erst abgeändert werden müssen, ehe die Gifte lymphozytotaktisch wirken können. Ich habe schon die Meinung ausgesprochen, daß dieses durch Zellstoffe der Leukozyten geschieht. Vielleicht trägt die Veränderung des Nährbodens, der zuerst nur aus dem Tubensekrete besteht, dem jetzt aber auch noch in reicher Menge zu Grunde gegangene Leukozyten und die genannten Zellstoffe beigemischt sind, ebenfalls zu einer Änderung des biologischen Verhaltens der Kokken und damit der von ihnen produzierten Gifte bei.

Ich habe die vorstehenden Befunde auch deshalb angeführt, um an ihrer Hand Ausführungen Ribbert's zu besprechen, die er in seiner Abhandlung über die Bedeutung der Entzündung macht. Ribbert schreibt hier: „Eine Entzündung tritt ein, wenn eine Schädlichkeit auf ein bis dahin unverändertes Gewebe wirkt, für das sie etwas Neues, Ungewohntes darstellt. Sie bleibt aber aus, wenn die Gewebe schon durch eine Allgemeinerkrankung so affiziert sind, daß eine lokale, wenn auch verstärkte Einwirkung desselben Agens keinen Eindruck mehr auf sie macht. Sie antworten dann nicht mehr mit Hyperämie

und Emigration. Die Leukozyten werden nicht mehr chemotaktisch angelockt.“

Meiner Meinung nach ist die allgemeine Auffassung, die Ribbert in den ersten Sätzen gibt, nicht richtig. Die Schädlichkeit kann auch bei einem veränderten, sogar, wie in unserem Falle, hochgradig veränderten Gewebe in voller Weise eine Entzündung veranlassen. Sie kann es sogar dann, wenn das Gewebe selber noch im Stadium entzündlicher Erscheinungen ist. Allerdings wird die Noxe nur in dem Falle zu einer entzündlichen Reaktion führen, wenn sie von der vorhandenen in ihrer chemischen Zusammensetzung wesentlicht abweicht. Das sehen wir ja alles aufs klarste an den oben geschilderten Befunden. Die frischen Toxine der Gonokokken wirken aber anders als die lymphozytotaktischen, und damit ist erwiesen, daß sie auch anderer Konstitution sein müssen.

Die in den vorhergehenden Zeilen zur Betrachtung herangezogenen Fälle von gonorrhoischen Rezidiven leiten uns zu den Stadien über, in denen die Gonokokken und damit die Eiterung vollkommen geschwunden sind. Sie geben uns, da wir alle ihre einzelnen Vorstadien kennen, am besten Antwort auf Fragen, die wir sonst in anderen Organen beim Studium der kleinzelligen Infiltration nur schwer oder auch garnicht lösen können.

Bei den hier zu besprechenden Stadien sehen wir, daß überall im Eileiter die Auswanderung von Leukozyten aus den Gefäßen und von Plasmazellen und Lymphozyten aus dem Faltenbindegewebe aufgehört hat. Die kleinzellige Infiltration ist jedoch noch in reichem Maße in den verdickten und verwachsenen Falten vorhanden. Ich wies jedoch schon darauf hin, daß in diesen kleinzelligen Herden keine Mitosen und auch keine Lymphoblasten mehr anzutreffen sind, daß also eine Vergrößerung der Infiltrate nicht mehr stattfindet.

Die Erfahrung zeigt uns nun ferner, daß diese kleinzellige Infiltration sehr lange Zeit noch besteht und erst spät und sehr langsam schwindet.

Worauf sind nun alle diese Erscheinungen zurückzuführen? Weshalb bleibt die kleinzellige Infiltration so lange erhalten? Ich erinnere an meine früheren Ausführungen, in denen ich dargelegt habe, daß die Bakteriengifte an die Zellen des perivaskulären Gewebes gebunden seien. Ich stelle mir vor,

daß die Altmann'schen Granula dieser Bindegewebszellen diese Stoffe an sich reißen und dann in langsamer Weise, nachdem eine uns allerdings nicht bekannte Einwirkung stattgefunden hat, wieder abscheiden. Diese Annahme einer solchen Wiederabgabe wird dadurch wesentlich gestützt, daß eben an dem Orte der Toxinablagerung die kleinzellige Infiltration auftritt. Würden die Gifte so von den Zellen aufgenommen, daß sie in ihnen völlig fest verankert wären und daher nicht wieder nach außen gebracht werden könnten, so wäre natürlich auf Grund unserer Kenntnisse der Toxinwirkungen der Einfluß, Lymphozyten anzulocken, ausgeschlossen.

Wir verstehen aus diesen Überlegungen heraus ferner, daß, obwohl die Kokken und damit die von ihnen frisch produzierten Gifte verschwunden sind, trotzdem die lymphozytären Zellenhäufungen weiter bestehen. Wir können uns weiter erklären, weshalb Mitosen in den Zellen nicht mehr auftreten, und ein langsamer Schwund der Plasmazellen und Lymphozyten beginnt. Denn es ist klar, daß, da keine Neubildung von Toxinen mehr statt hat, durch die ständige Abgabe von seiten der Bindegewebszellen die Quantität der Bakteriengifte eine allmählich geringere wird, und daher die lymphozytären Elemente in immer geringer werdender Anzahl gebraucht werden. Die Plasmazellen und Lymphozyten gehen darum nach und nach zu Grunde, und so schwindet mehr und mehr der Herd der kleinzelligen Infiltration. Schließlich sind alle Toxine aus den Bindegewebszellen abgegeben und durch die lymphozytären Elemente beseitigt. Dann vergehen die letzten Plasmazellen, und an die Stelle der kleinzelligen Infiltration ist schließlich neugebildetes Bindegewebe getreten.

Ich habe nun auf all den Seiten vorher davon gesprochen, daß die lymphozytären Zellen die Bakterientoxine verarbeiten und unschädlich machen. Haben wir denn wirklich histologische Befunde, die die Annahme einer solchen Funktion wahrscheinlich machen?

Vor Jahren habe ich in einer Untersuchung über Rhinosklerom zeigen können, daß die Plasmazellen oft in reichlicher Weise die Bazillen dieser Erkrankung aufnehmen. Damit ist natürlich die Fähigkeit zur Phagozytose erwiesen. Sie scheint jedoch sehr selten zu sein und sonst wenig in Betracht zu

kommen, denn bei anderen Infektionen konnte bisher ein solcher Vorgang nicht festgestellt werden.

Daß aber die lymphozytären Zellen bestimmt mit der Unschädlichmachung der Toxine etwas zu tun haben, das können wir daraus schließen, daß die Lymphozyten und Plasmazellen bei der gonorrhoischen Eileiterentzündung in so reichlicher Weise auf die Kokken zu in den Eiter wandern. Das sind also dieselben biologischen Erscheinungen, wie wir sie an den Leukozyten wahrnehmen.

Aber ich glaube, daß wir gerade bei den lymphozytären Zellen außerdem noch andere Befunde haben, die sehr für eine solche Tätigkeit dieser Elemente sprechen. Vor einer Reihe von Jahren habe ich nachgewiesen, daß in den Plasmazellen außer Altmannschen Körnungen auch noch feine, gentianophile Granula vorkommen. Bei ausgedehnten, kleinzelligen Infiltrationen kann man nun stets folgende Erscheinungen an diesen Zellkörnern feststellen. Sie werden mehr und mehr größer, verklumpen und verschmelzen, und bilden schließlich große Kugeln, die die Zelle bis aufs äußerste ausfüllen und den Kern zu einer flachen Scheibe zusammendrücken. Durch diese sogenannten Russelschen Körperchen wird schließlich die Zellmembran gesprengt, und wir finden dann die verschieden großen Kugeln frei im Bindegewebe liegend vor.

Da wir nun nach den Untersuchungen Arnolds wissen, daß viele zellfremde Substanzen an die Zellgranula gebunden werden, so scheint mir die Ansicht durchaus nicht von der Hand zu weisen zu sein, daß die Vergrößerung der gentianophilen Granula der Plasmazellen der Ausdruck für die Aufnahme und Verarbeitung von Bakteriengiften oder in anderen Fällen überhaupt von körperschädlichen Stoffen ist. Dafür ist ferner der schon erwähnte Befund ins Feld zu führen, daß je größer die kleinzellige Infiltration, desto — auch verhältnismäßig — reicher das Auftreten von Russelschen Körperchen ist. Die reichlichere Ansammlung von lymphozytären Zellen hängt mit der reichlicheren Anwesenheit von Toxinen zusammen und die größere Menge von Russelschen Körperchen mit der ausgedehnteren Bindung und Verarbeitung dieser Stoffe.

Zum Schlusse dieses Kapitels will ich noch einige Beobachtungen besprechen, die als solche allerdings nichts mit den entzündlichen Vorgängen zu tun haben, die aber als ihre Folgen

und wegen ihrer allgemeinen biologischen Bedeutung hier eine Darlegung erfahren müssen.

In einzelnen, seltenen Fällen kann man nämlich sowohl bei der abgelaufenen Eileitergonorrhoe wie aber auch bei anderen chronischen Entzündungen, so beispielsweise beim chronischen Magenkatarrh, die Neubildung von in jeder Hinsicht wohl ausgebildeten Lymphknötchen beobachten. Wir haben es ja sonst als Regel kennen gelernt, daß die kleinzellige Infiltration endlich vollkommen verschwindet. Das heißt mit anderen Worten: Die Lymphozyten, die ausgewandert sind, gehen als solche oder in ihren Fortentwicklungsstufen, den Plasmazellen, stets zu Grunde, wenn ihre Lebenszeit in dem besiedelten Bindegewebe auch eine verhältnismäßig lange sein kann. Daraus ergibt sich weiter, daß emigrierte Lymphozyten funktionell nicht mehr den Zellen der Lymphknötchen gleichwertig sind. denn diese stellen ein Dauergewebe dar. jene aber bilden nur ein Zeitgewebe.

Nun aber kommt es, wie gesagt, in seltenen Fällen doch vor, daß auch anstelle der kleinzelligen Infiltration ein Dauergewebe, typische Lymphknötchen entstehen können. Hier fragen wir uns natürlich: ist dieses Gewebe aus emigrierten Lymphozyten gebildet, liegt also eine fundamentale Abweichung von der Regel vor, oder bietet sich hier eine besondere Auslegung dar?

Eine bestimmte Antwort zu geben, ist nicht leicht. Ich denke aber daran, daß dieses lymphatische Parenchym auf folgendem Wege entstanden sein kann. Wir wissen. daß an die Stelle der kleinzelligen Infiltration Bindegewebe rückt. das natürlich neugebildete Blutgefäße mit sich führt. Es liegt nun kein Grund gegen die Annahme vor, daß hierbei auch neue Lymphgefäße geformt werden können. Wir haben nun durch experimentelle Untersuchungen erfahren, daß beispielsweise in Kaninchennieren, wenn sie durch Abbindung ihrer Gefäße nekrotisch geworden sind, durch Einwachsen von Blutgefäßen myeloische Zellen entstehen. So kann man denn auch in unserem Falle den Gedanken aussprechen, daß von den Wandzellen der neuen Lymphgefäße das lymphatische Gewebe aufgebaut wird.

Und wenn ich diese Folgerungen in einigen Worten zusammenfassen soll, so ließe sich der folgende Satz aufstellen:

aus Wanderzellen entsteht nur ein vergängliches, ein Zeitgewebe, aus Wandzellen aber ein Dauergewebe.

Hiermit will ich die Erörterungen über die histologischen Veränderungen bei der Entzündung und über ihre spezielle Bedeutung schließen und nun im folgenden darzulegen suchen, welche allgemeinen Schlußfolgerungen uns die pathologische Histologie dieses Gebietes machen läßt.

Die normale Physiologie lehrt uns, daß alle Zellen, die ins Blut gelangen, nur eine bestimmte Lebensdauer haben und schließlich sämtlich zu Grunde gehen. Das heißt also: in das Blut einwandernde Zellen sind nach Vollendung ihrer Aufgaben dem Untergange verfallen.

Die vorstehenden Untersuchungen haben uns nun gezeigt, daß auch die unter pathologischen Verhältnissen auswandernden Blutelemente, die einen in kürzerer Zeit, die anderen später ebenfalls nach Erfüllung ihrer Funktion absterben.

Wenn es nun also auch feststeht, daß emigrierte Blutzellen außerhalb der Blutbahn ihren Tod finden, so könnte doch auch noch die Möglichkeit vorhanden sein, daß sie, ebensogut sie hier das Blutgefäß verlassen haben, auch wieder ins Blut hineinwandern könnten und dann erst hier zu Grunde gingen. Dieser Gedanke muß umsomehr kommen, als ja alle diese Elemente ursprünglich in die Blutbahn eingewandert sind, also sämtlich die Fähigkeit der Immigration besaßen. Meine Untersuchungen, bei denen ich auch gerade diesem Punkte meine schärfste Aufmerksamkeit zugewandt habe, haben jedoch gezeigt, daß dies niemals der Fall ist. Auch bei der kleinzelligen Infiltration, bei der doch auch eine extravaskuläre Neubildung von Lymphozyten statt hat, ist mir niemals eine derartige Erscheinung vor Augen getreten. Die ausgewanderten Blutzellen haben also sämtlich das Vermögen zur Immigration in die Blutbahn verloren.

Ganz besonders bemerkenswert bei all den besprochenen entzündlichen Erscheinungen ist es, daß nur allein reife Formen aus dem Blute in das Entzündungsgebiet auswandern,

so neutrophile und eosinophile Leukozyten und Lymphozyten. Der Einwand, daß diese Tatsache darin ihren Grund habe, daß eben im zirkulierenden Blute nur diese Zellformen zugegen seien, und nur daher es nicht geschehen könne, daß auch unreife Zellen emigrierten, ist nicht stichhaltig. Wir sehen nämlich, wie schon früher erwähnt worden ist, daß bei der myeloischen Leukämie, wenn eitrige Prozesse bei ihr vorhanden sind, niemals Myeloblasten oder Myelozyten im Eiter zu finden sind. Das zeigt also — und dafür sprechen auch alle anderen Erfahrungen —, daß tatsächlich niemals ausgewanderte unreife Zellen im histologischen Bilde der Entzündung in Erscheinung treten.

Es scheint nun allerdings, als ob ein bestimmter Befund bei der kleinzelligen Infiltration nicht ganz mit dieser Annahme im Einklang stände. Wir finden bekanntlich in manchen Fällen reichlich Lymphoblasten zwischen den Lymphozyten und Plasmazellen. Aber einmal sind das keine ausgewanderten, sondern an Ort und Stelle gebildeten Zellen. Unser Satz würde also schon allein aus diesem Grunde zu Recht bestehen. Auf der anderen Seite ist meiner Meinung nach auch die Ansicht falsch, daß die Lymphoblasten unreife Elemente seien. Ich habe schon an verschiedenen Stellen darauf hingewiesen, daß wir in den Lymphoblasten keine Zellstufe, sondern ein Teilungsstadium der Lymphozyten vor uns haben. Es sind vor der Teilung befindliche Zellen, bei denen ja bekanntlich stets eine Vergrößerung des Kernes zu bemerken ist, die auf der beginnenden Umordnung des Chromatins beruht. Wir können also ohne jeden Einwand behaupten, daß bei der Entzündung niemals unreife Zellen des hämatopoetischen Systemes eine Rolle spielen.

Mit diesem Satze ist zugleich auch die Antwort darauf gegeben, welche Blutzellen die Fähigkeit besitzen, nach dem Entzündungsgebiete, also auf die Toxine zuzuwandern. Es sind eben allein nur die reifen, der Wanderung fähigen Zellen: die neutrophilen, eosinophilen und wohl auch die basophilgekörnten Leukozyten und die Lymphozyten nebst ihren Fortentwicklungsstufen, den Plasmazellen.

Außer diesen biologisch wichtigen Feststellungen haben mir meine vorstehenden Untersuchungen auch andere bemerkenswerte Hinweise gegeben, die die Natur und die Wirkungs-

weise der Toxine und das Verhalten der Gewebe ihnen gegenüber betreffen. Ich bin der Meinung, daß die in dieser Hinsicht gewonnenen Tatsachen und Schlüsse auch von allgemeiner Bedeutung sind und für die Immunitätslehre nach mancher Richtung hin Anregungen bieten.

Ein grundlegender Befund scheint mir vor allem der zu sein, daß für die Ablagerung der Bakterientoxine stets das perivaskuläre Gewebe der Hauptort ist. Auch wenn in Hohlräumen des Körpers zuerst hier sich die große Menge der Bakteriengifte befindet, so sehen wir doch auch in diesen Fällen immer, daß sie bald in das Gewebe um die Gefäße herum gehen. Das haben wir ja auch in überzeugender Weise bei der Gonorrhoe des Eileiters erfahren.

Den histologischen Ausdruck für die Deponierung der Toxine im perivaskulären Gewebe finden wir in der hier stattfindenden, hauptsächlichen Ansammlung der für die verschiedenen Bakteriengifte bestimmten Blutzellen. So sehen wir bei der Septikopyämie zuerst und allein um die Kapillaren herum die neutrophilen Leukozyten, bei anderen Entzündungen erblicken wir hier die eosinophil-gekörnten Zellen oder bei jenen Fällen wieder die lymphozytären Elemente.

Es fragt sich nun vor allem, an welchen bestimmten Stellen oder in welchen besonderen Bestandteilen dieses Gewebes die Toxinniederlage stattfindet. Die Annahme, daß die Gifte in den Endothelzellen abgesetzt, das heißt, daß sie von ihnen nicht nur aufgenommen, sondern auch festgehalten und verarbeitet werden, scheint mir wenig wahrscheinlich zu sein. Meine früheren Ausführungen bei den beginnenden, septikopyämischen Prozessen stehen damit nicht im Einklange, sondern zeigen vielmehr, daß wir diese Zellen nur als Transporteure der Toxine aufzufassen haben.

Es muß sich also wohl um das perivaskuläre Bindegewebe handeln. Hier sind nun zwei Orte zu berücksichtigen, an denen die Toxine liegen können. Es sind das einmal die Bindegewebszellen selber und zweitens die Gewebsflüssigkeit zwischen ihnen.

Daß die Gifte zuerst in die Gewebsflüssigkeit kommen müssen, ist selbstverständlich. Aber daß sie hierin eine nennenswerte Zeit bleiben könnten, ist schon deswegen ausgeschlossen, weil ja bekanntlich diese Flüssigkeit stets von der Lymphe abgeführt und erneuert wird.

So bleibt denn schon allein nach diesen Erwägungen nur der Schluß übrig, daß es die Bindegewebszellen sind, die die Toxine aufnehmen. Hierfür sind auch ganz besonders die Erfahrungen ins Feld zu führen, die wir bei der kleinzelligen Infiltration gemacht haben, und auf die ich schon früher hingewiesen habe. Denn, wie gesagt, wir könnten weder die Ansammlung der lymphozytären Elemente noch das lange Bestehenbleiben der Infiltration verstehen, wenn nicht die Bakteriengifte ziemlich fest an die Bindegewebszellen gebunden wären und von diesen nur allmählich lange Zeit hindurch wieder abgeschieden würden. Außer der Gonorrhoe des Eileiters, bei der ja die hier in Betracht kommenden Verhältnisse besonders klar liegen, möchte ich als ein besonders gutes, beweisendes Beispiel die Scharlachnephritis anführen. Hier finden sich bekanntlich, wenn die Krankheit längst geheilt ist, und die Toxine lange aus dem Säftestrome entfernt sind, ausgedehnte, kleinzellige Infiltrate im interstitiellen Bindegewebe der Niere. Alle diese Erscheinungen werden uns ohne weiteres verständlich, wenn wir annehmen, daß eben die Toxine an die Bindegewebszellen gebunden sind.

Man kann also das perivaskuläre Bindegewebe gleichsam als ein Entgiftungsorgan des Körpers bezeichnen.

Inwieweit nun allerdings die Bindegewebszellen eine direkte Einwirkung auf die Toxine ausüben, das läßt sich aus den histologischen Bildern nicht schließen.

Eine solche Funktion haben wir durch unsere Untersuchung nur bei den Leukozyten und Lymphozyten feststellen können. Aus dem Verhalten dieser Wanderzellen ersehen wir aber auch weiter, daß die chemische Konstitution der von den verschiedenen Bakterien produzierten Gifte eine verschiedene sein muß. Wir können nämlich konstatieren, daß die einen Eitererreger ausschließlich Leukozyten, die anderen vor allem Lymphozyten anlocken. Ferner ist es ja allgemein bekannt, daß die einen Toxine insbesondere auf das Epithel, andere wieder hauptsächlich auf das Bindegewebe einen Einfluß ausüben. Eine solche verschiedene Wirkung setzt aber natürlich auch eine verschiedene chemische Zusammensetzung voraus.

Außer Toxinen, die nur und stets allein Leukozyten anlocken, gibt es nun aber auch solche, die zuerst nur Leukozyten und später erst hauptsächlich Lymphozyten heranziehen.

Als das beste Beispiel haben wir die Gonokokkengifte kennen gelernt. Hier nun müssen wir, wie ich oben schon angeführt habe, annehmen, daß durch die Zellstoffe der Leukozyten die Kokken und damit die Toxine so abgeändert werden, daß auch ihre Wirkung in eine andere Bahn geleitet wird.

Es scheint nun nach all unseren Erfahrungen so, daß alle von Bakterien produzierten Gifte zuerst allein leukozytotaktisch wirken. Ich kenne jedenfalls keine Entzündung, bei der die ersten zelligen Elemente nicht Leukozyten wären. Sogar bei solchen chronischen Prozessen, wie beispielsweise bei der Tuberkulose, sind als erste Entzündungszellen stets Leukozyten vorhanden. Bei einigen bestimmten Toxinen jedoch schlägt diese Eigenschaft, vielleicht infolge der Einwirkung von Zellstoffen, mehr und mehr in eine Lymphozytotaxis um.

Es ist nun auch recht bemerkenswert, daß auch die Wirkung dieser Toxine auf das lebende Gewebe in gleicher Weise eine verschiedene ist. Bei den leukozytotaktischen sehen wir mehr oder minder ausgedehnte Nekrosen eintreten. Ich erinnere nur an die Staphylokokken- und Streptokokkeneiterungen. Aber auch bei den Gonokokken ist diese Erscheinung stets zu beobachten, so lange sie leukozytotaktisch wirken. Für dieses Stadium ist ja die Geschwürsbildung charakteristisch.

Auf der anderen Seite bedingen die lymphozytotaktischen Toxine niemals eine Einschmelzung des Gewebes. Vielmehr sehen wir eine Anhäufung von lymphozytären Elementen, die schließlich eine Bindegewebswucherung, also eine Gewebsvermehrung, zur Folge hat. Auch dafür haben wir gerade die Gonorrhoe des Eileiters als ein besonders typisches Beispiel herangezogen.

Aus diesen eben genannten Erscheinungen entspringt nun sofort und folgerichtigerweise die Fragestellung, wodurch denn nun eine Entzündung chronisch wird. Über dieses Problem hat sich vor allem Lubarsch[1]) ausgesprochen, und ich will daher seine Ausführungen hier wörtlich folgen lassen.

„Eine Entzündung kann chronisch werden, wenn während des akuten Entzündungsstadiums das Gewebe derartig alteriert wird, daß von nun an auch die normalen Stoffwechselvorgänge als pathologische Reize wirken. Das gilt besonders für die

[1]) L. Aschoff, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. I. 1909.

Entstehung vieler chronischer Nieren-, aber auch mancher Leber- und Arterienentzündungen. Daß zum Beispiel sich an eine Scharlachnephritis, die zunächst durch Mikroorganismen oder ihre Gifte entstanden ist, ein schleichender, über Jahre und Jahrzehnte sich hinziehender Entzündungsprozeß anschließt, ist anders kaum verständlich; denn sowohl die Mikroorganismen wie ihre Gifte müssen längst ausgeschieden sein, und es müßte dann Stillstand und Heilung eintreten; auf das veränderte Gewebe wirkt nun aber die Ausscheidung der normalen Stoffwechselprodukte, wie Gifte auf das normale Gewebe; dafür spricht auch der Umstand, daß bei möglichst wenig reizender Kost Stillstände auch bei chronischen Nierenentzündungen eintreten. Überhaupt muß man in allen Fällen, wo trotz Entfernung der entzündungserregenden Schädlichkeit der Entzündungsvorgang schleichend fortschreitet, annehmen, daß die normalen Lebensreize und die damit verbundenen Abbauvorgänge am Protoplasma als Schädlichkeiten wirken.“

Ich kann mich diesen Darlegungen von Lubarsch nicht anschließen, wie das ja auch schon aus meinen früheren Auseinandersetzungen hervorgeht.

Meiner Ansicht nach wird eine akute Entzündung zu einer chronischen allein durch die chemische Konstitution der Toxine, nicht aber durch eine Alteration des Gewebes. Ich muß hier zum besseren Verständnis meiner Anschauungen nochmals auf die gonorrhoische Eileiterentzündung zurückkommen. Wir haben hier mit aller Sicherheit feststellen können, daß allein durch die Gonokokkentoxine die lymphozytären Zellen angelockt werden. Sie wandern ja direkt auf die im Lumen befindlichen Gifte zu und tragen oft in hohem Maße zur Bildung des Eiters bei. Dieser starke Verbrauch der Zellen hat aber eine starke Auswanderung der Lymphozyten aus dem Blute und ferner ihre Ansiedelung im Bindegewebe und starke Vermehrung daselbst nebst Fortentwicklung zu Plasmazellen zur Folge. Die Gesamtheit dieser Erscheinungen ist aber die kleinzellige Infiltration, und diese ist, wie gesagt, der Ausdruck der chronischen Entzündung. Hier ist also gar kein Zweifel darüber möglich, daß die Art der Toxine es ist, die zur chronischen Entzündung führt. Und daß ihr weiterer Verlauf noch weiter durch die Bindung der Toxine in den perivaskulären Bindegewebszellen unterhalten wird, habe ich ja schon mehrfach dargetan.

Ich kann mir hier bei der Tubengonorrhoe auch garnicht vorstellen, wie in diesen eitrigen Stadien normale Stoffwechselvorgänge als pathologische Reize wirken sollten. Hier sind doch überhaupt keine physiologischen, sondern nur pathologische vorhanden.

Und wenn wir uns nun die Scharlachnephritis betrachten, so will es mir garnicht in den Sinn, daß hier nun die Bedingungen, die zur chronischen Entzündung führen, andere sein sollten. Auch die Scharlacherreger zeichnen sich dadurch aus, daß ihre Toxine sehr schnell und verhältnismäßig fest in den Bindegewebszellen der Niere aufgenommen werden und vor allem lymphozytotaktisch wirken. Und so ist auch hier in der gleichen Weise wie bei der Tubengonorrhoe sowohl das Auftreten der interstitiellen Infiltrate wie auch ihre lange Dauer zu verstehen.

Daß sich bei dieser Nephritis bei wenig reizender Kost klinische Stillstände einstellen, ist ebenfalls bei meiner Annahme viel besser erklärlich als bei der von Lubarsch aufgestellten Hypothese. Reizende Kost wird eben stets einen „Reiz", eine Schädigung auf die Gewebe ausüben, sowohl auf die gesunden, wie aber besonders auf die erkrankten. Wenn nun aber reizlose Kost gegeben wird, dann wird das pathologisch veränderte Gewebe nicht alteriert, und die bei der Entzündung waltenden Schutz- und Heilungstendenzen können in viel höherem und schnellerem Maße zur Geltung kommen. Die Abgabe der Toxine von seiten der Bindegewebszellen und ihre Verarbeitung und Unschädlichmachung durch die lymphozytären Elemente werden einen viel wirksameren und rascheren Verlauf nehmen, sodaß die Toxine bald gänzlich beseitigt sind. Daraufhin werden die Plasmazellen und Lymphozyten schwinden, und endlich wird Bindegewebe, in dem keine Toxine vorhanden sind, an ihre Stelle treten.

Ein solcher Ablauf, eine solche Abheilung wird sich aber klinisch ebenfalls auf das deutlichste markieren. Der Boden, den das sezernierende Epithel der Niere hatte, war durch die kleinzellige Infiltration ein krankhafter. Dadurch wurde die Funktion der Epithelien, die, solange die Scharlachtoxine auch noch im Blute kreisten, schon besonders geschädigt waren, natürlich noch weiter im pathologischen Sinne verändert. Jetzt aber, da das Epithel, das sich nach dem Verschwinden

der im Blute verbreiteten Toxine wieder erholt hat, einem in seiner Zusammensetzung annähernd normalen Bindegewebe aufsitzt, wird die Tätigkeit der Epithelzellen gleichfalls wieder mehr und mehr der normalen sich nähern. Und so kommt es dann natürlich zu den klinischen Stillständen.

So sehen wir denn, daß allein die Konstitution der Toxine es ist, die die chronische Entzündung bedingt. Die Antwort auf die Frage: wie wird eine akute, bakterielle Entzündung zu einer chronischen? lautet: durch die Abänderung zuerst leukozytotaktischer in lymphozytotaktische Toxine.

Bei diesem Satze haben wir nun die bei manchen Prozessen auftretenden Infiltrationen von eosinophilen Leukozyten nicht berücksichtigt, obwohl wir diese Zellansammlungen sowohl als die Folge von abgelaufenen, akuten Entzündungen wie als eine Erscheinung bei langdauernden Erkrankungen kennen gelernt haben. Ich gestehe es ein, daß diese Unterlassung vor allem deshalb geschehen ist, weil unsere Kenntnisse über diese Veränderungen und insbesondere über ihre Ursachen noch derartig geringe und unsichere sind, daß jede Hypothese auf tönernen Füßen stehen würde. Hier muß also erst noch der feste Untergrund geschaffen werden.

Mit dieser Feststellung will ich meine Abhandlung schließen. Ich habe am Eingange gesagt, daß zwei Dinge die Wissenschaft vorwärts bringen: neue Erkenntnisse und neue Fragen. Auf dieses und jenes hoffe ich ja durch meine Untersuchungen eine Antwort gefunden zu haben. Aber als eine gerade so große Belohnung meiner Bemühungen betrachte ich es, wenn ich hier und dort den Blick auf neue Probleme lenken konnte. Manche Fragen stehen auch noch unausgesprochen zwischen den Zeilen, und so sollen denn diese Studien nur der Anfang zu der Arbeit sein, die auf dem Gebiete der Entzündungslehre noch zu leisten ist.

45

